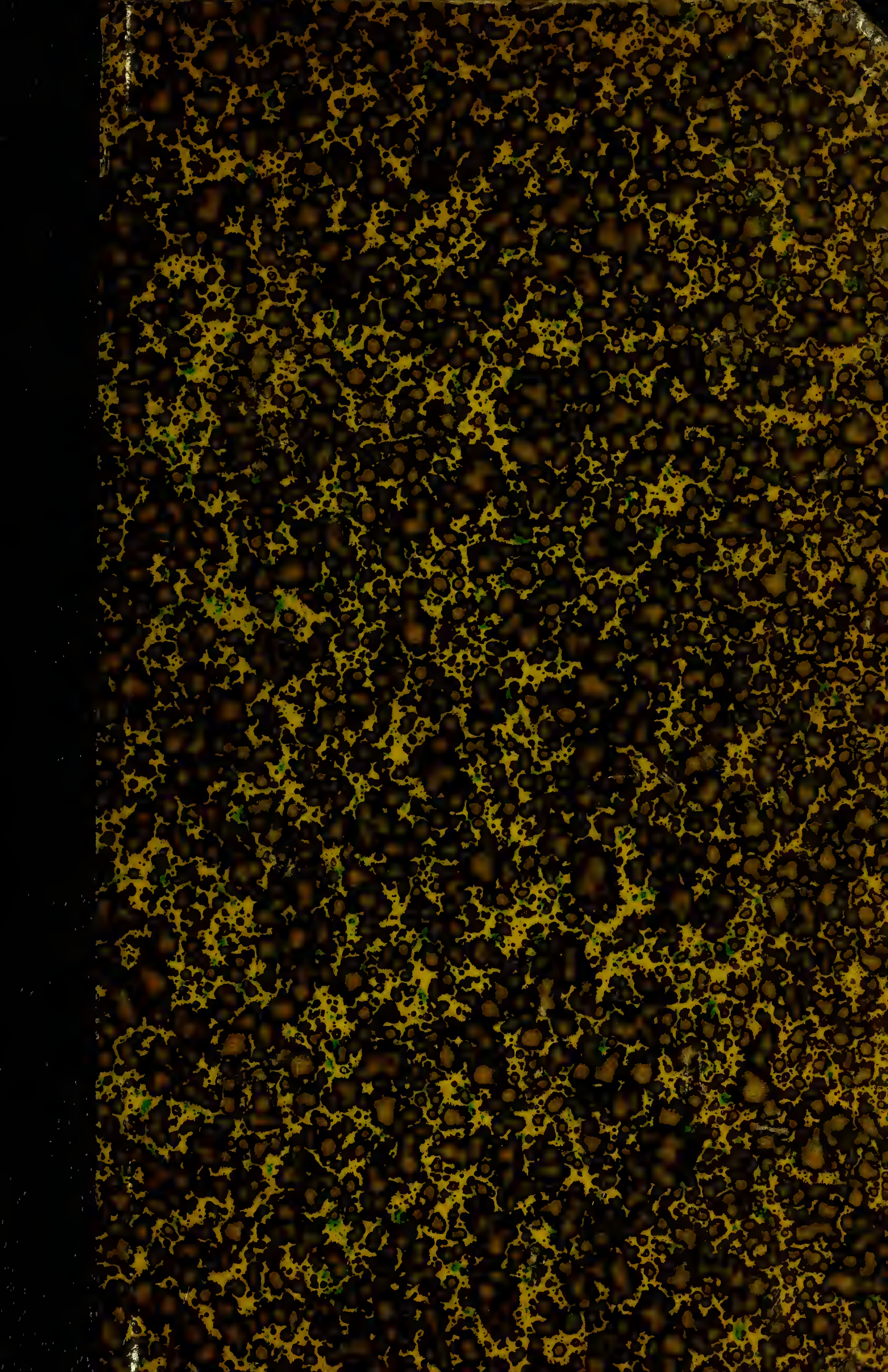



22101726058

NEUE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE

ÄUSSERE UND INNERE SEKRETION DES GESUNDEN UND KRANKEN ORGANISMUS

IM LICHTE DER „VITALEN FÄRBUNG“

VON

PROFESSOR DR. EDWIN E. GOLDMANN

*MIT 3 ABBILDUNGEN
UND EINER SCHEMATISCHEN TAFEL IM TEXT, SOWIE TAF. I—XXX*

TÜBINGEN
VERLAG DER H. LAUPP'SCHEN BUCHHANDLUNG
1912

Erschien zuerst in den
„Beiträgen zur klinischen Chirurgie" Bd. LXXVIII S. 1—108
als Fortsetzung zu Bd. LXIV S. 192.

Druck von H. Laupp jr in Tübingen.

Motto: Success is nought, endeavour's all.
(R. Browning.)

Herrn Geheimen Hofrat Professor Dr. Krönig,

dem Retter in der Not, dankbaren Herzens gewidmet.

Vorwort.

Die vorliegende Arbeit ist in hohem Maße gefördert worden durch die wohlwollende Unterstützung, welche ich von Sir Julius Wernher Bart und von Mr. Otto Beit in London empfangen habe. Ihnen gebührt mein ganz besonderer Dank.

Edwin Goldmann.

Inhalt.

Es sind nun 2 Jahre vergangen, seitdem ich meine erste Mitteilung über die Verwendung der vitalen Färbung zur Erforschung von physiologischen Zuständen des Tierkörpers veröffentlicht habe. Ich hatte einen zweiten Bericht schon damals in Aussicht gestellt, der meine Erfahrungen auf pathologischem Gebiet enthalten sollte. Anderweitige Arbeiten, vor allem meine Studien zur Biologie bösartiger Neubildungen, haben mein Vorhaben verzögert. Wenn ich heute an seine Ausführung herantrete, so geschieht es abermals in dem vollen Bewußtsein, daß auf diesem gewaltigen Arbeitsfelde der Einzelforscher nur Unvollständiges zu leisten imstande ist. Mußte ich daher von vornherein auf eine Erschöpfung meines Themas verzichten, so habe ich auf der anderen Seite mich bestrebt, einzelne Kapitel nach Möglichkeit gründlich und ausführlich zu bearbeiten, bei anderen aber die Grundzüge für spätere Forschungen anzubahnen. Wiederum muß ich an erster Stelle erwähnen, in wie hervorragendem Maße meine Arbeit gefördert worden ist durch die Unterstützung, die mir seine Exzellenz Geheimrat Ehrlich in jeder Beziehung gewährt hat. In freigiebigster Weise hat er mir außer dem wertvollen Geschwulst-Material seines Institutes, chemische Präparate zur Verfügung gestellt, ohne welche ein großer Teil meiner Untersuchungen unausgeführt geblieben wäre. Aber am höchsten schätze ich das persönliche Moment der häufigen, mir gütigst gewährten Unterredungen, aus denen ich Ermutigung, Anregung und Belehrung als köstlichste Erinnerung in Dankbarkeit davongetragen habe.

Meine Untersuchungen sind ausschließlich an Mäusen und Ratten ausgeführt worden. Die Gründe für diese Beschränkung meines Arbeitsgebietes möge man vor allem darin erblicken, daß mir stets als Endziel meiner Bestrebungen die Erforschung der malignen Geschwulst vorschwebte, ein Problem, das experimentell ja heute noch am vollkommensten bei jenen Versuchstieren in Angriff genommen werden kann.

Die vitalen Färbungen, welche ich benutzte, sind die gleichen, wie diejenigen, welche ich im ersten Teil genauer beschrieben habe, nur habe ich an Stelle des Pyrrol-Blaus das Isamin-Blau angewandt, welches in jeder Beziehung die gleichen Eigenschaften besitzt, wie das Pyrrol-Blau und auch genau in der gleichen Weise angewandt wurde.

Ich habe mich aber nicht ausschließlich vitaler Färbemethoden bedient. Für einen großen Teil meiner Untersuchungen hat die „vitale Methode" lediglich den Ausgangspunkt geliefert. Daher ist es notwendig geworden, einzelne bereits in meiner ersten Veröffentlichung abgehandelten Kapitel nochmals zu bearbeiten und die bei der vitalen Färbung erhaltenen Befunde durch anderweitige Methoden zu ergänzen. Wie befruchtend aber hierbei die vitale Färbung gewirkt hat, mögen folgende Abschnitte dartun, welche der Eizelle und der Placenta gewidmet sind.

I.

Zur Biochemie der Eizelle.

An dem reifenden, sowie dem sprungreifen erwachsenen Follikel haben wir bei Anwendung der vitalen Färbung den Nachweis führen können, daß die der Eizelle angrenzenden Follikelelemente vital gefärbte Granula enthalten. Es ließ sich dartun, daß hierbei eine physiologische und nicht etwa, wie Ribbert angenommen hatte, eine pathologische Erscheinung, etwa eine Einwanderung von Leukocyten, in den Follikel vorlag. Damit war für die Follikelzellen und zwar für jene, die durch ihre Vacuolisierung zur Bildung des Antrum folliculi führen, erwiesen, daß sie Stoffe aus dem mütterlichen Blutserum an sich zu ziehen imstande sind, von denen es zum mindesten als wahrscheinlich erscheinen mußte, daß sie für die Ernährung der Eizelle von Bedeutung sind.

Zur weiteren Verfolgung dieser Tatsache habe ich mich darauf beschränkt, von den mannigfaltigen histochemischen Methoden lediglich diejenigen heran-

zuziehen, welche den Nachweis von Glykogen, Fett resp. lipoiden Stoffen in der Eizelle gestatten. Bei allen nachfolgenden Untersuchungen auf Glykogen bin ich ganz besonders da, wo es wahrscheinlich war, daß Glykogen nur in geringer Menge anzutreffen sei, so verfahren, daß ich das narkotisierte Versuchstier vom schlagenden Herzen aus mit absolutem Alkohol injicierte, die betreffenden Organe rasch nach der gelungenen Injektion aus dem Tierkörper entfernte und in absolutem Alkohol weiter bis zur Uebertragung in Celloidin behandelte. — Unter den Färbungen auf Glykogen bevorzugte ich die Carmin-Methode von Best. — Selbstverständlich habe ich auch Kontroll-Untersuchungen mit den bekannten Jodfärbungen vorgenommen, wobei ich in der Mehrzahl der Fälle eine Uebereinstimmung der Jod- und Carmin-Präparate nachweisen konnte.

Bezüglich der reifenden und erwachsenen Follikel konnte ich nun feststellen, daß während die Thecafolliculi und die Zellen der Membrana granulosa ganz ungefärbt blieben, eine lebhafte rote Färbung an dem Protoplasma der Eizelle sich geltend macht; in jüngeren Eiern ist die Rotfärbung eine etwas schwächere. Die gefärbten Bestandteile des Eiplasmas sind gleichmäßig und staubförmig verteilt; eine Scheidung in eine „proto- und deutoplasmatische Zone" war nicht zu erkennen. Allerdings in manchen Präparaten sah es so aus, als ob die rotgefärbten Bestandteile des Eiplasmas exzentrisch an einer Seite des Eies zusammengeballt lägen, wobei die peripheren dichter und tiefer rot als die zentralen erschienen. — Ich glaube jedoch, daß derartige Bilder durch die rasche Alkohol-Fixation, d. h. durch die Abströmung des Glykogen nach der Grenzmembran des Eies veranlaßt werden und nicht den wirklichen Verhältnissen des Lebens entsprechen. Denn an sprungreifen Eiern erschienen die gefärbten Partikelchen des Eiplasmas viel lebhafter rot als an jungen Eiern. Bei jenen hatten sie nämlich ein ausgesprochenes granuläres Aussehen und waren völlig gleichmäßig über die ganze Fläche des Eies ausgebreitet. — Ueber das Verhalten der im Eiplasma nach der Best'schen Methode rotgefärbten Substanz geben die beifolgenden Abbildungen (Taf. I Fig. 1—3 und Taf. II Fig. 1—3), die streng nach der Natur gezeichnet sind, einen völligen Aufschluß. In sehr vielen Präparaten habe ich den weiteren Nachweis führen können, daß im Zentrum des blaßblauen Keimbläschens ein leuchtend roter Keimfleck sich fand. Am schönsten ist natürlich die Rotfärbung desselben erkennbar, wenn das Keimbläschen nur schwach blau gefärbt ist und vor allem, wenn der Keimfleck „äquatorial" getroffen ist.

Viele, ja ich kann wohl sagen die Mehrzahl meiner Untersuchungen, sind an Mäusen und Ratten vorgenommen worden, welche Impftumoren verschiedenster Lokalisation hatten. Auch bei ihnen, ebenso wie bei Nor-

mal-Kontrolltieren habe ich eine rot zu färbende granulare Substanz im Eiplasma gefunden.

Aber vorwiegend bei Tumortieren, ausnahmsweise bei Normaltieren, fand ich im Ovarium Follikel folgender Beschaffenheit. In der Follikelhöhle lag entweder ganz frei, oder aber von einer ein- beziehentlich mehrschichtigen corona radiata umgeben, das Ei, dessen Zona pellucida verdickt erschien, anscheinend in wechselnden Stadien der Teilung. Da wo die Corona radiata noch ganz vorhanden war, ließ sich nur ein Zweizellenstadium des Eies nachweisen. Ich habe aber auch frei in der Follikelhöhle liegende Eier angetroffen, an denen 5 Zellen mit Kern und Kernkörperchen versehen, sich innerhalb der Zona pellucida erkennen ließen. Die beifolgende Abbildung (Taf. II Fig. 1 und 2) in starker und schwacher Vergrößerung möge das Gesagte illustrieren.

Mochte es sich nun um ein zwei- oder mehrzelliges Stadium des Eies handeln, stets fand sich das granulierte Plasma der Ei-Segmente tiefrot gefärbt. Indirekte Kernteilung habe ich hierbei nie gesehen. Auf der anderen Seite muß ich hervorheben, daß auch in Follikeln, in denen nach Sobotta eine cystische Form der Atresie vorlag, die Eizellen in den mannigfachsten Stadien der Metamorphose angetroffen wurden. Ich bilde einen derartigen Follikel (Taf. I Fig. 3) ab, in dem das Ei sich darstellt als ein zweizelliges Gebilde. An dem einen Pol der stark dilatierten Follikelhöhle liegt das Ei. Es setzt sich aus 2 gleichgroßen, mit Kern und Kernkörperchen versehenen Zellen zusammen. Das Protoplasma beider Zellen ist von tiefrot gefärbten Granulis gleichmäßiger Größe und Form durchsetzt.

Da wo die Eizellen ganz zugrunde gegangen, ließen sich die Trümmer derselben in Form von lebhaft roten Granulis entweder in runder Gestalt zusammengeballt im Zentrum der Follikelhöhle, noch von einer Zona pellucida umgeben, nachweisen, oder aber die Trümmer lagen noch locker zusammenhängend in Form von roten groben Schollen scheinbar regellos an dem einen Pole der Follikelhöhle angehäuft.

Es hat sich somit gezeigt, daß in dem wachsenden, sowie dem sprungreifen Follikel, Eier anzutreffen sind, deren Plasma eine ausgesprochene Glykogenfärbung annimmt. Die gleiche Glykogenfärbung findet sich auch in Eiern, die bereits in Teilung übergegangen sind. Endlich läßt sich auch die Färbung in Eiern nachweisen, die in den mannigfaltigsten Formen der Degeneration begriffen sind. Sogar die Trümmer des völlig zerfallenen Eies sind im Follikel spezifisch färbbar. Es dürfte von Interesse sein, zunächst in der Literatur Umschau darüber zu halten, ob Glykogen als ein normaler Bestandteil des Eiplasmas bereits von anderen Autoren beobachtet worden ist. Ich übergehe negative Angaben, da, wie ich bereits erwähnte, im Ei, insbesondere in den dotterarmen Eiern der Maus und Ratte, wohl stets nur minimale Mengen von Glykogen vorhanden sein dürften, welche nur dadurch histochemisch zur Darstellung gebracht werden können, daß

eine intravitale Alkoholfixation derselben vorgenommen wird. Selbstverständlich ist es auch mir vorgekommen, daß in einzelnen Ovarienschnitten der Nachweis von glykogenhaltigen Eiern mißlang. — Es sei aber daran erinnert, wie selbst in Organen, z. B. der Leber, in der erfahrungsgemäß außerordentlich leicht und ausgebreitet Glykogen anzutreffen ist, der histochemische Nachweis desselben färberisch entweder gänzlich versagt, oder nur in einzelnen Partien des Organs gelingt. Fernerhin trifft es sicherlich zu, was schon längst Ehrlich und später Creighton (S. 114) hervorgehoben hat, daß das Glykogen in zweierlei Modifikationen vorkommt, wobei die eine durch mikroskopische Methoden sichtbar zu machen ist, die andere aber nicht. Diese Frage wird später ausführlich zur Erörterung gelangen.

Soweit ich die Literatur übersehe, war es Claude Bernard [1]), der zuerst in seiner epochemachenden Arbeit „Glycogène animal — Evolution du Glycogène dans l'oeuf des oiseaux" die Behauptung aufstellte, daß das Glykogen in der cicatricula des Hühnereies schon vor der Befruchtung vorkommt, „daß es nach der Befruchtung resp. Bebrütung von der cicatricula aus (in Zellen organisiert) sich im mittleren Keimblatt mit dessen Wachstum ausbreitet" (Külz S. 61).

Den von Claude Bernard erbrachten mikroskopischen Nachweis des Glykogens in der ersten Anlage des Hühnerembryos hat Külz allerdings bezweifelt. Was speziell die cicatricula anbetrifft, so hat Külz aus 5000 frischen Hühnereiern dieselbe isoliert, es ist ihm aber nicht gelungen, „auch nur eine Spur von Glykogen daraus zu gewinnen" (S. 64), während er andererseits das Vorkommen von Glykogen in der ersten Anlage des Hühnchens durch eigene Untersuchungen für bewiesen erachtet. Von Wirbeltieren erwähnt Kühne, daß er beim Frosch im Ovarium Glykogen gefunden hat. Bei wirbellosen Tieren, speziell bei Lamellibranchiaten (Species Mytilus) hat Creighton (S. 112) zu einer Zeit, da interfollikulär das sonst reichliche Glykogen fast geschwunden war (April), im Dotter des Eies Glykogen gefunden, von dem er annahm, daß es durch „Plasmazellen" dem Ei zugeführt worden sei. Sonstige Angaben, speziell über das Vorkommen von Glykogen in den Eiern von Säugetieren, habe ich nirgends finden können. Nur Fichera (S. 289) gibt an, daß ihm im Eierstock einer normalen Hündin „in vielen Zellen des Cumulus ovigerus, der Membrana granulosa und der Corona radiata ein positiver Glykogen-Nachweis nach Ehrlich gelungen sei".

Da nun bei meinen Befunden das Vorkommen von Glykogen so stark vertreten ist unter Verhältnissen, in denen pathologische Veränderungen des Follikels beziehentlich der Eizelle notiert sind, so könnte leicht eingewandt werden, daß auch in den scheinbar normalen Eiern bereits ein pathologischer Vorgang zu erblicken sei. Aber selbst bei einer solchen Annahme

1) Compt. rend. LXXV. 1872. p. 55.

würde der positive Befund des Glykogens im Ei bestehen bleiben. Es würde dann nur zu erörtern sein, ob das Glykogen ein Degenerationsprodukt des Eiplasmas darstellt, oder ähnlich dem Sichtbarwerden des Fettes bei fettiger Infiltration, z. B. in Leberzellen, dem Umstande eines gestörten Stoffwechsels der Eizelle seine Aufspeicherung im Eiplasma verdankt. Ganz abgesehen davon, daß histologisch alle Anhaltspunkte dafür fehlen (Taf. I Fig. 2 und Taf. II Fig. 3), daß jene Eier, in deren Plasma färberisch der Nachweis von Glykogen gelingt, der beginnenden Degeneration verfallen sind, würde an der Tatsache nichts geändert werden, daß im Eiplasma der Maus und Ratte Glykogen enthalten ist, wobei es zunächst unentschieden bleiben müßte, ob es einen formativen Bestandteil desselben, oder ein Zwischenprodukt seines Stoffwechsels darstellt. Es ist allerdings auffallend, wie zahlreich die Eier mit positivem Glykogen-Befund sind, welche im Ovarium von Geschwulsttieren angetroffen wurden. Ich komme hierauf zurück, wenn wir das Verhalten des Glykogens, speziell der Leber und des Fettgewebes, unter dem Einflusse bösartiger Neubildungen kennen gelernt haben.

Interessant und prinzipiell wichtig erscheint mir der weitere Befund, daß die Zellen des geteilten Eies Glykogen in größerer Menge und in granulierter Form enthalten. Ich spreche absichtlich nicht von einer Furchung des Eies, da mir bisher eine mitotische Teilung des Eikerns an diesen Eizellen nicht gelungen ist, obwohl Präparate wie Taf. II Fig. 2 darstellt, und zahlreiche andere, die in meiner Sammlung sich finden, leicht den Gedanken einer Furchung erwecken könnten. Welche besondere Art der Teilung hier vorliegt, möge zunächst dahingestellt bleiben. Die regelmäßige Form der einzelnen Zellen, ihre scharfe Abgrenzung voneinander, die gleichmäßige Verteilung des Glykogens im Zellenplasma, das Vorkommen von Kern und Kernkörperchen in ihnen, alle diese Punkte lassen es mir zweifelhaft erscheinen, daß wir hier es lediglich mit einer Fragmentierung von reifen Eiern zu tun haben (vergl. die Angaben von Keibel S. 14, wo die einschlägige Literatur berücksichtigt und angeführt ist). Daß schließlich, wie Keibel es unter den gleichen Verhältnissen an menschlichen Eiern beobachtet hat, dieser Vorgang der Eiteilung innerhalb der Zona pellucida zur Rückbildung des Eies führt, soll natürlich nicht in Abrede gestellt werden. Desgleichen soll es mir fern liegen, in dem geschilderten Vorgang eine „parthenogenetische Erscheinung“ erblicken zu wollen. Wie Bonnet speziell von Säugetier-Eiern mit Recht hervorhebt (S. 851) können alle Teilungs- oder Furchungsprozesse an unreifen Eiern, mögen sie auch bei oberflächlicher Betrachtung eine noch so täuschende Aehnlichkeit mit der normalen Furchung haben, für das Problem der parthenogenetischen Furchung des Eierstockeies nicht in Frage kommen. „Eine anormale Vermehrung der unreifen Vorstufen des reifen Eies, oder der ihnen entsprechenden Polzellen darf niemals als Ansatz zur individuellen Entwicklung, son-

dern sie kann nur als Ansatz zur Geschwulstbildung betrachtet werden, die dann selbstverständlich das Objekt pathologisch-anatomischer Forschung bilden würde.“ Daß „chemische Reize“ bei derartigen Teilungen oder Fragmentierungen eine Rolle spielen, gibt auch B o n n e t zu, wobei er auf die degenerativen Wucherungen von Knorpelzellen bei der Ossifikation hinweist (S. 857).

Tatsächlich scheinen solche Teilungsbilder im Eierstock der Maus und Ratte besonders häufig zu sein, wenn im betreffenden Tierkörper eine bösartige Neubildung im Wachstum begriffen ist. Ich möchte besonders hervorheben, daß in mikroskopischen Schnitten derartiger Eierstöcke häufig mehrere solcher, in den verschiedenen Phasen der Teilung befindlichen Eier gleichzeitig gesehen werden können. Ich halte es für durchaus wahrscheinlich, daß hier ein Zusammenhang zwischen bösartiger Neubildung und „anormaler“ Teilung von Eierstockseiern vorliegt, zumal seitdem L o e b für die Befruchtung nachgewiesen hat, daß die „Avidität des Spermatozoon zu den in der Eizelle befindlichen Lipoiden, besonders zum Lezithin durch Ausflockung desselben die Furchung einleitet“. Von ganz hervorragendem Interesse für die vorliegende Frage scheinen mir die von W a s s e r m a n n und J o l l e s ausgeführten Versuche (S. 192) zu sein, welche erwiesen haben, daß „Lezithin ausflockendes Serum von Syphilitikern, zu See-Igeleiern zugefügt, deren baldige Furchung bewirke“. Weitere Versuche über den etwaigen Zusammenhang von bösartigen Neubildungen mit Teilungen in Eierstockseiern sind im Gange, über die an anderer Stelle berichtet werden soll.

Es muß nun als eine auffallende Erscheinung verzeichnet werden, daß, während Glykogen im Plasma des reifenden, des gereiften und geteilten Eies zu finden ist, sein Nachweis in den Follikelzellen der Membra granulosa des Eies, der Zona radiata und auch in den Zellkomponenten des Corpus luteum in der Regel fehlschlägt. Ein positiver Nachweis in diesen Zellen ist bis jetzt, wie erwähnt, nur F i c h e r a gelungen. Und doch muß das Glykogen erst s e k u n d ä r in das Eiplasma gelangen, da weder das Keimepithel noch das Plasma der Primordialeier die histochemische Reaktion auf Glykogen ergibt. Es liegen hier ähnliche, wenn auch umgekehrt sich verhaltende Erscheinungen vor, wie bei dem histochemischen Nachweis von Fett beziehentlich Lipoidstoffen im Follikel. Ich denke hier in erster Linie an Beobachtungen, die ich mit Sudan und ähnlichen Fett-Farbstoffen, ferner auch mit Osmiumsäure angestellt habe. Mit Leichtigkeit gelingt es, insbesondere an den vaccuolären, die vitale Färbung gebenden Follikelzellen, lebhaft orange beziehentlich schwarz gefärbte Tropfen im Zellenprotoplasma nachzuweisen, während in dem Plasma der zugehörigen Eizelle, außer einem undeutlich gelblichen Schimmer, eine spezifische Färbung nicht zu erzielen ist, trotzdem, daß das Vorhandensein von Fetten beziehentlich Lipoidtsoffen im Eiplasma sicher steht. I n z e r f a l l e n d e n E i e r n d a g e-

gen ist die positive histochemische Fettreaktion eine ausgesprochene. Ganz analog liegen die Verhältnisse für die vitale Färbung bei den dem Ei angrenzenden Follikelzellen, da selbst der flüssige Follikelinhalt spezifisch gefärbt sein kann, ohne daß die Eizelle an der Färbung teilnimmt.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu prüfen, inwiefern die Follikelzellen die Uebertragung von spezifischen Nährstoffen zwischen den Blut- beziehentlich Lymphbahnen des Eierstocks und der Eizelle vermitteln in der Weise, wie wir bei der genauen Betrachtung des Placentastoffwechsels Zellen kennen lernen werden, welche eine analoge Funktion bei dem Uebertritt von Nährstoffen aus den mütterlichen in die fötalen Bahnen ausüben.

II.

Zur Biochemie der Placenta.

Durch die Anwendung der vitalen Färbung ist für die bei der Gravidität obwaltenden Verhältnisse die fundamentale Tatsache festgestellt worden, daß der Uterus ein Attraktionszentrum darstellt für Farbstoffmengen, die gelöst in der Blutbahn zirkulieren. Ja, es hat sich sogar gezeigt, daß die Avidität des schwangeren Uterus für solche Farbstoffmassen eine so hochgradige ist, daß eine Dissociation anderwärts bereits fixierter Farbstoffteilchen erfolgen und deren Ueberführung zum graviden Uterus eintreten kann. Wie die genaueren histologischen Versuche ergeben haben, war die Verteilung des Farbstoffes in dem graviden Organ eine außerordentlich typische. Besonders gehäuft fand sich derselbe an der mesometralen Anheftungsstelle der Placenta im Gebiete der „Decidua serotina"; es ließ sich derselbe aber auch in den Zellenelementen der Decidua reflexa, besonders in den Stadien ihrer stärksten Entwicklung, nachweisen. Vornehmlich fand sich der Farbstoff in den „Riesenzellen" und in jenen die fötalen Blutbahnen umspinnenden Zellformen, die zwar fötalen Ursprungs sind, jedoch die mütterlichen Bluträume von den endothelbekleideten fötalen Gefäßen abgrenzen. Endlich ist auffallend die große Gier, mit der die Zellen des Dotterentoderms, vornehmlich jene, die die Placenta-Zotten überkleiden, den vitalen Farbstoff anziehen, ohne daß eine Färbung des Embryos zustande kommt.

Hiermit war eine Fülle von Anregung zu genaueren histochemischen Studien der Placenta gegeben, deren Ergebnisse nunmehr in extenso wiedergegeben werden sollen. Selbstverständlich machen diese Studien nicht den Anspruch der Vollständigkeit etwa in dem Sinne, daß die einzelnen Stadien der Fruchtentwicklung in regelmäßigen aufeinanderfolgenden Zeitintervallen berücksichtigt wurden. Es lag mir vielmehr daran, in großen Zügen die überaus fesselnden und interessanten Beziehungen zu schildern, welche bei der Ernährung der Frucht zwischen Mutter und Foetus bestehen. Wie es sich auch hier ergeben wird, stehen diese meine Untersuchungen in einem

Schemata zur Entwicklung von Ratte und Maus (Blätterumkehr) nach Grosser.

(Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta. Wien 1909.)

Schwarz — Ectoderm.
Blau — Entoderm.

Fig. 1. a Ectoderm. b Entoderm. c Dottersack.

Fig. 2. Beginnende Ausbildung des Eizapfens (Ectoplacentarconus). abc wie in Fig. 1.

Fig. 3. abc wie in Fig. 1. c viscerales Blatt des Dotterentoderms. d parietales Blatt desselben und Ausbildung der Ectoplacentarhöhle.

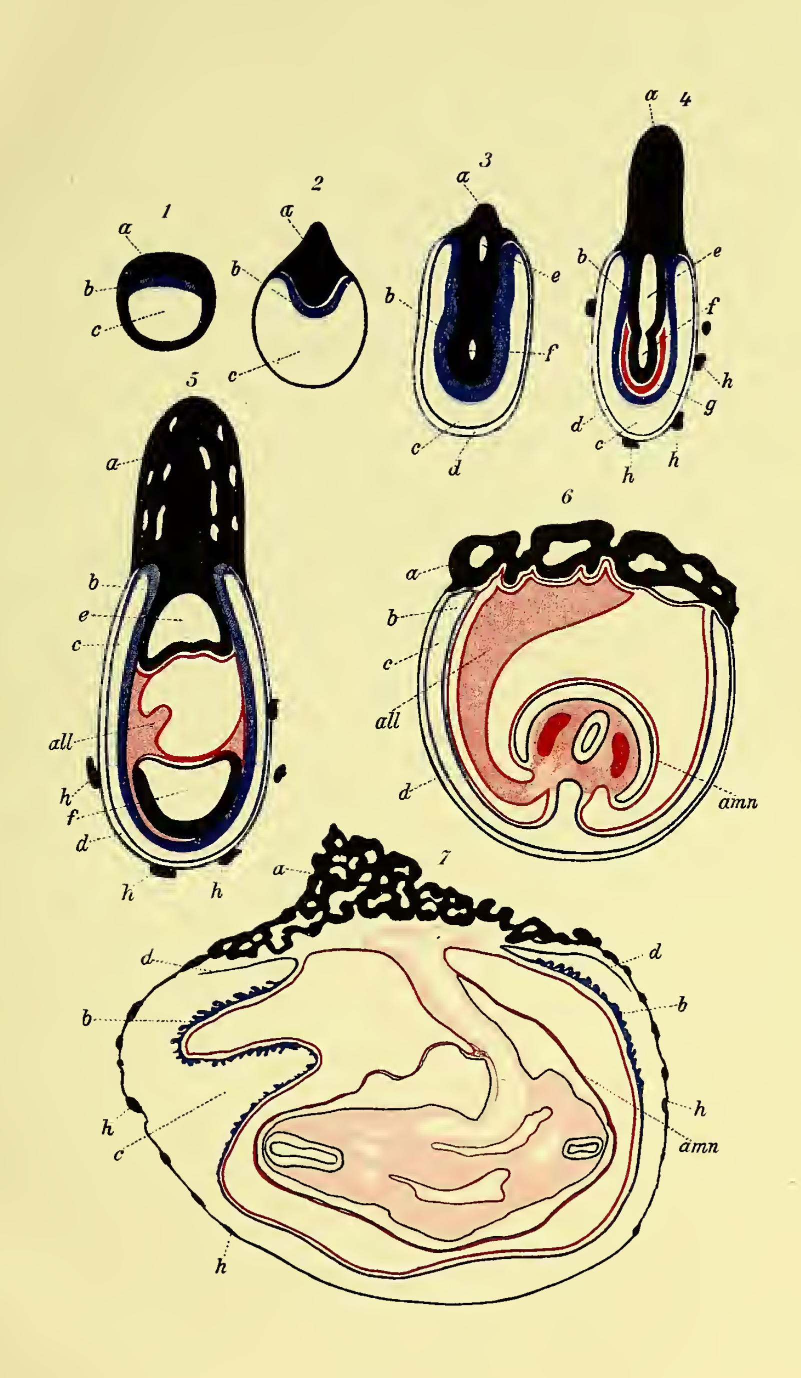
Fig. 4. abcd wie in Fig. 3. e Ectoplacentarhöhle. f Amnioshöhle. g Amnionfalten. h Riesenzellen.

Fig. 5. abcdefh wie in Fig. 4. all Allantois-Anlage.

Fig. 6. abcd wie in den vorausgehenden Figuren. Verschmelzung der Allantois all mit der Placentaranlage. amn Amnion.

Fig. 7. Die Bezeichnung wie in den vorausgehenden Figuren. Rückbildung der parietalen Dotterentodermplatte. d Reste derselben. b Zotten der visceralen Dotterentodermplatte.

Schemata
zur Entwicklung von Ratte und Maus (Blätterumkehr)
nach Grosser.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

engen Zusammenhang mit dem Endziel meiner Arbeit, die Bedingungen zu ergründen, welche das Wachstum der bösartigen Neubildung beherrschen.

Bezüglich der Placentation von Ratte und Maus befinden wir uns in der günstigen Lage, daß auf diesem Gebiete zahlreiche und vortreffliche Untersuchungen vorliegen, die das Thema, vom anatomisch-embryologischen Standpunkt aus betrachtet, nahezu erschöpfen. Ich gedenke hier in erster Linie der grundlegenden Arbeiten von Sobotta, Burckhard, Duval, Kolster u. A. Weniger vollständig und zusammenhängend sind unsere Kenntnisse über die Biochemie der Nager-Placenta, deren Ermittelung ich als meine spezielle Aufgabe betrachtet habe. Wie man schon a priori vermuten konnte, bestehen die engsten Beziehungen zwischen dem Aufbau der Placenta und den Nahrungsbedürfnissen des Embryos. Ja, selbst die eigentümliche Entwicklung jener Nager, bei denen eine Keimblätterumkehr oder eine Entypie des Keimfeldes besteht, ist am Ende, nach den Darstellungen von Sobotta und Kolster, auf das Nahrungsbedürfnis des dotterarmen Eies zurückzuführen (Sobotta S. 288). ,,Bei möglichst geringer Raumentfaltung soll dennoch die Möglichkeit gegeben werden, eine große Resorptionsfläche für die Nahrungsaufnahme des Embryos den mütterlichen Geweben, von denen letzterer seine Nahrungsbestandteile bezieht, gegenüber zu stellen".

Aus der Entwicklungsgeschichte des Mäuse-Eies (für die Ratte bestehen im wesentlichen gleiche Verhältnisse) seien nur folgende elementare Tatsachen hervorgehoben. Das Ei implantiert sich in eine antimesometral gelegene Uterusbucht. Nach Verlust des Uterusepithels ist die Eianlage allseits von gewucherter Decidua umgeben. Dadurch, daß am antimesometralen Pole die Uterushöhle von beiden Seiten sich vorschiebt und die Uterushöhle wieder herstellt, wird das Ei samt einer kappenförmigen, das Ei deckenden Schicht der Decidua von der antimesometralen Uteruswand wieder abgelöst. Somit läßt sich am mesometralen Pole, an dem die Placenta-Anlage später zur Entwicklung gelangt, eine Decidua serotina von einer antimesometralwärts gelegenen Decidua capsularis sive reflexa unterscheiden.

Das Ei gelangt bereits mit einer exzentrisch gelegenen Furchungshöhle in das Uteruslumen. Die Zellenbegrenzung der Eiblase ist fast in ihrer ganzen Ausdehnung eine einschichtige. Nur an dem mesometralwärts gelegenen Eiabschnitte findet sich eine mehrschichtige Zellenlage, aus der der ,,Zellenträger", der ,,Ectoplacentarconus" (Duval) hervorgeht. Durch die starke Wucherung dieser mehrschichtigen Zellenlage entsteht ein walzenförmiger Eizylinder, der zapfenförmig in die Furchungshöhle vorspringt. An seiner, der Furchungshöhle zugekehrten Oberfläche differenziert sich eine Zellenlage, das Dotterentoderm, nach Sobotta, welches in Form eines parietalen Blattes allmählich auch die ganze Innenwand der Eihöhle überzieht. Nun ist aus der ,,Keimhöhle" eine ,,Dottersackhöhle" geworden.

Sie wird begrenzt von einer visceralen Platte des Dotterentoderms, welche den Eizylinder bedeckt, und von einer parietalen Zelllage, die die primitive Eimembran nach der Furchungshöhle zu überzieht. An der Keimblasenwand, die später kernlos als Reichert'sche Membran eine zeitlang persistiert, legen sich große Zellen, die sogenannten „Riesenzellen" decidualwärts an, welche nach Sobotta (S. 290) die Verbindung der Eiblasenwand mit den Decidualwänden der Eikammer vermitteln. Inzwischen haben sich große Veränderungen am zylindrischen Eizapfen vollzogen; innerhalb desselben ist es zur Ausbildung einer zentralen Spalte, der Proamnioshöhle gekommen. Durch die Bildung der Amniosfalten und die Entwicklung der Mesoderm-Anlage wird der zylindrische Eizapfen in einen mesometralen und einen antimesometralen Abschnitt gegliedert. Aus der antimesometralen Hälfte entwickelt sich neben dem Amnion und der Allantois die ganze Embryonalanlage. Das mesometrale Teilstück des Eizylinders, dessen Ectoplacentarhöhle allmählich schwindet, geht völlig in dem Ectoplacentareonus auf und nimmt Teil an der Bildung der Placenta.

Die dem Lehrbuch von Grosser [1]) entnommenen Schemata auf der vorstehenden Tafel dürften die beschriebenen Entwicklungsvorgänge in groben Umrissen am besten wiedergeben.

Diese Angaben sind noch dahin zu ergänzen, daß mit der zunehmenden Ausdehnung der Eiblase und der vollständigeren Entwicklung der mesometral gelegenen Placenta die Decidua reflexa mehr und mehr schwindet, desgleichen schwindet die Keimblasenwand (Reichert'sche Membran) samt der dieselbe begleitenden parietalen Dotterentodermplatte. Im Bereiche der geschwundenen Eimembran hat sich inzwischen die Uterus-Schleimhaut völlig regeneriert. Sie stößt nun unmittelbar an das viscerale Blatt des Dotterentoderms an. Die Dottersackhöhle ist somit geschwunden. An ihrer Stelle findet sich ein schmaler Spalt, der nach außen von der Uterus-Schleimhaut, nach innen von dem visceralen Blatte des Dotterentoderms begrenzt wird. Das Letztere, welches im wesentlichen glatt die Eiblase überzieht, erhebt sich bei seiner Annäherung an die Placenta zu einem reichen Besatze von Falten und Zotten, die von den hohen Zellen des Dotterentoderms bekleidet werden. Endlich sei erwähnt, daß an dem Uebergangswinkel des visceralen in die Reste des parietalen Dotterentoderms eine tiefe Bucht, der „Sinus entodermaticus" (Duval) sich bildet. Fortsätze des parietalen Dotterentoderms begleiten die Allantoisgefäße bei ihrem Vordringen in die Placenta, wobei die Allantoisgefäße mit ihren mesodermatischen Hüllen scheinbar einen „adventiellen" Epithelmantel erhalten.

Für die Ernährung des Foetus lassen sich 3 gesonderte Abschnitte seiner Entwicklung unterscheiden. Solange die Ei-Anlage frei in der Uterushöhle liegt, ist das Wachstum derselben ein außerordentlich langsames und

---

1) Grosser, Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta. Wien 1909.

von den in den Furchungszellen selbst enthaltenen Wuchs- beziehentlich Nährstoffen (Glykogen) abhängig. Sobald die Verbindung mit der Uteruswand sich herstellt, gehen Veränderungen an der Decidua vor sich, die mit der Ernährung des Eies in unmittelbarer Beziehung stehen. An erster Stelle sei der Blutungen gedacht, welche nach Verlust des Uterusepithels die Eikammer erfüllen. Fast während der ganzen Dauer seiner Entwicklung ist das Mäuse- beziehentlich Rattenei von einer bluterfüllten Eikammer umgeben. Wie kommen diese Blutungen zustande? Abgesehen davon, daß sinusartige Erweiterungen in den stark gewucherten Decidualgefäßen sich bilden, spielen bei deren Eröffnung jene „Riesenzellen“ eine Rolle, die bereits bei der ersten Entwicklungsphase der Eianlage erwähnt worden sind. Ihre engen Beziehungen zur Decidua einerseits, zur Eimembran andererseits, ihr von den übrigen Decidua-Elementen verschiedenes Verhalten gegenüber Farbstoffen (fehlende Acidophilie ihres Protoplasmas), ihr eigentümlicher „riesenhafter“ Protoplasma-Leib mit dem großen polymorphen Kern und dem gleichfalls großen chromatinreichen Nucleolus, alle diese Eigenschaften der Riesenzellen haben viele Autoren zur Annahme veranlaßt, daß hier fötale, der äußeren Eihülle entstammende Elemente vorliegen. Während D u v a l und bis vor kurzem auch S o b o t t a diese „Riesenzellen“ als Derivate ectodermaler fötaler Zellen betrachteten, hat S o b o t t a in neuester Zeit sich der Annahme K o l s t e r's, B u r c k h a r d's u. A. angeschlossen, daß in den „Riesenzellen“ differenzierte deciduale Elemente zu erblicken sind, die stets auch bei der vollkommenen Placentation die Grenzschicht zwischen decidualen und fötalen Gewebsformationen darstellen. Von allen Autoren wird aber andererseits zugestanden, daß selbst an gut fixierten Präparaten von Frühstadien der Mausentwicklung die Entscheidung dieser prinzipiell überaus wichtigen Frage nicht leicht sei, ganz besonders im Gebiete des Ectoplacentarconus, der Bildungsstätte der Placenta, da wo von Anfang an eine so innige Durchwachsung fötaler und mütterlicher Zellenelemente statthat.

Auf Grund meiner Präparate, die späteren Stadien der Ei-Entwicklung angehören, kann ich einen sicheren Beitrag zur Entscheidung der Frage nicht liefern. Aus dem ganzen biologischen Verhalten der „Riesenzellen“, vor allem gegenüber den mütterlichen Zellelementen, aus ihrer diesbezüglichen vollkommenen Uebereinstimmung mit zweifellosen fötalen Zellderivaten, neige ich mich zur Auffassung, daß die „echte Riesenzelle“, nicht die von ihr leicht zu unterscheidende mehrkernige Deciduazelle, ein „fötales“ Gebilde darstellt. Entscheidend für meine Annahme ist nicht allein das abweichende morphologische Verhalten der „Riesenzelle“ gegenüber den sonstigen Deciduazellen (ich sehe von den sogenannten „Uebergangsformen“ der Autoren ab), sondern vor allem auch die grundlegende Differenz, welche in ihren p h y s i o - p a t h o l o g i s c h e n, g e w e b s z e r s t ö r e n d e n E i g e n s c h a f t e n gegenüber anderen Deciduagebilden zum Ausdruck kommt. Die

„Riesenzelle" umfließt mütterliche, ihrer charakteristischen Grenzelemente entkleidete Gefäße, und nimmt in ihren Protoplasmaleib rote Blutkörperchen auf, welche hier die mannigfachsten, durch Färbemethoden nachzuweisende Umwandlungen bis zur völligen Auflösung durchmachen. Die „Riesenzelle" speichert aber in großer Menge Fett auf, das nicht allein den mütterlichen Gefäßen direkt entstammt, sondern auch in die Riesenzelle durch phagocytierte, fettig degenerierte Leukocyten nebst anderen fettig zerfallenden Deciduaelementen gelangt. Im ganzen Bereiche der Decidua reflexa liegen nun die „Riesenzellen" der Eimembran direkt an. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß sie Bindeglieder, ja geradezu Vermittler darstellen für den Austausch von mütterlichen Nährstoffen zwischen Mutter und Foetus. In dem ersten Stadium der Entwicklung ist das Ei vornehmlich von dieser „ernährenden" Funktion der „Riesenzellen" abhängig.

Es scheint vor allem der Riesenzelle eine wichtige Rolle bei der „Lösung" der in der Eikammer ergossenen Blutmassen zuzufallen. Dieselben gerinnen nicht. Wie Sobotta, Kolster und auch Burckhard nachgewiesen haben, bleibt die Form der Erythrocythen, ja selbst ihre spezifische Färbbarkeit zunächst erhalten; aber ganz besonders an der Begrenzungshaut der Keimblase decidualwärts finden sich Erythrocythen mit granulären, eosinophilen Einschlüssen, welche jenen Hämoglobinschollen gleichen, die in der Dottersackhöhle frei, sowie im Innern der Dotterentodermzellen der parietalen und vornehmlich der visceralen Dottersackwand gelegen sind. Durch Vermittlung der „Riesenzellen" wird also das Hämoglobin der mütterlichen Blutzellen derart modifiziert, daß es die homogene Grenzmembran der Ei-Anlage durchdringt, damit in den Dottersack gelangt, wo es von den Dotterentodermzellen aufgenommen, dem Foetus zugeführt wird. In gleicher Weise findet der Austausch von Fett durch Vermittlung der „Riesenzellen" statt.

Durch einen glücklichen Zufall gelang mir die vitale Färbung eines Uterus mit fötalem Einschluß und zwar in demjenigen Stadium der Embryonal-Entwicklung, in welchem die erste Anlage des „Zellenträgers" sich vorfand. Ich konnte hierbei die interessante und überaus wichtige Beobachtung machen, daß der Serosaüberzug des Uterus und zwar an jener Stelle, wo die Frucht gelegen war, eine dichte Anhäufung von vital gefärbten Zellelementen enthielt. Diese Zellelemente stimmten in jeder Beziehung überein mit den „Serosa-Zellen", welche uns noch vielfach im Laufe dieser Arbeit beschäftigen werden. Es zeigte sich nun ferner, daß diese granulären, vital gefärbten „Serosa-Zellen" die ganze Dicke der Uteruswand durchsetzten, um vor allem sich stärker anzusammeln mesometralwärts an jener Stelle, wo der Ectoplacentarconus schon zur Entwicklung gelangt ist. An dieser Stelle konnte man deutlich beobachten, wie die granulierten Zellen vital gefärbte Granula an die erste Anlage des Foetus abgaben. Diese vitalen Granula ließen sich in dem ganzen Bereiche der fötalen Anlage verfolgen. Es konnte nach diesen Bildern kein Zweifel darüber bestehen, daß auch die von der

Serosa abstammenden, die Uteruswand durchwandernden Zellen zur ersten Ernährung des Foetus vital färbbare Substanzen abgeben.

Aber wesentlich neue Bahnen und Wege für die Ernährung des Foetus eröffnen sich, sobald mit dem Einwachsen der mesodermalen Allantois in den Ectoplacentarconus die Bildung der Placenta sich vollzieht, wobei gleichzeitig durch allmählich zunehmenden Schwund der Decidua reflexa samt der vom parietalen Dotterentoderm überkleideten R e i c h e r t'schen Membran, die viscerale Dotterentodermplatte mit ihren placentarwärts sich erhebenden Zotten in unmittelbare Beziehung zu dem Bluterguß tritt, der die einzige Trennungsschicht zwischen Uterus-Schleimhaut und Fruchthülle darstellt.

So mannigfaltig die Veränderungen an der Placenta sich gestalten, stets bleibt das gleiche Grundprinzip gewahrt. Das mütterliche Blut ergießt sich in vielfach miteinander kommunizierende Hohlräume, die nach vollkommener Entwicklung der Placenta an die fötalen Gefäße der Allantois direkt anstoßen. Die Begrenzungen dieser mütterlichen Räume liefern Abkömmlinge der den ursprünglich soliden Ectoplacentarconus zusammensetzenden Zellmassen, die bei den successiven, weiter decidualwärts vordringenden Allantoissprossen mehr und mehr in weite Maschen aufgelöst werden, hier und da isolierte Inseln von fötalen Zellen stehen lassend („îlots vésiculeux“) (D u v a l), die aber schließlich gleichfalls durch die fötalen Bahnen auseinandergesprengt werden. An diesen fötalen Zellen geht bei völliger Ausbildung des Placentarlabyrintes eine merkwürdige, spinnenwebenartige Atrophie ihres Protoplasmas vor sich, so daß den Endothelien der fötalen Gefäße nur große Kerne anzuliegen scheinen, die in ihrem Verhalten durchaus denjenigen der „Riesenzellen“ gleichen.

Aber der Unterbau der Placenta ist von komplizierterer Struktur. Auch hier wieder finden sich in der zellreichen, gewucherten Decidua anscheinend regellose Bluträume, in denen, wie manche Autoren (K o l s t e r u. A.) annehmen, die Zirkulation des mütterlichen Blutes aufgehört hat. Diese Räume, welche nicht selten schräg von der mesometralen Uteruswand aufsteigen, stehen in direktem Zusammenhang mit den großen Uterin-Sinus. Da wo der charakteristische Endothelbelag aufhört, findet sich der Blutraum von Decidualzellen umschlossen, die ähnlich wie die Zellen des Ectoplacentarconus in Zellinseln aufgelöst werden können. Diese Inseln liegen an den Knotenpunkten von Blut enthaltenden Maschen, welche durch die protoplasmatischen Ausläufer der „Riesenzellen“ umschlossen werden. Das schier unentwirrbare Bild dieser, von G r o ß e r als „Umlagerungszone“ bezeichneten Placentarschicht wird sofort klar bei Anwendung geeigneter Färbemethoden, w e l c h e d i e F u n k t i o n d e r e i n z e l n e n Z e l l k o m p o n e n t e n a u f s s c h ä r f s t e e r k e n n e n l a s s e n.

Der Kürze halber will ich mich im nachfolgenden der Nomenklatur nach G r o ß e r bedienen und bei Besprechung der Placenta die 3 Schichten derselben gesondert abhandeln.

1. Die Decidua sensu strictiori.
2. Die Umlagerungszone.
3. Das Placentarlabyrinth.

Meine Untersuchungen sind vornehmlich auf Glykogen, Fett, Eisen und Hämoglobin gerichtet gewesen, wobei ich alle Stadien etwa vom neunten Tage nach der Befruchtung bis zum Schluß der Gravidität berücksichtigt habe. Um die Uebersichtlichkeit der erzielten Resultate nicht zu stören, will ich dieselben im ganzen mitteilen und nur bei besonderen Einzelheiten da verweilen, wo das betreffende Entwicklungsstadium es geboten erscheinen läßt.

Alle meine Präparate sind so hergestellt, daß das Fixationsmittel vom schlagenden Herzen des narkotisierten Tieres injiciert ist. Nach Eröffnung der Leibeshöhle gelangte das Tier sofort in die Fixierflüssigkeit und erst innerhalb derselben ist der Uterus mit seinem Inhalt herauspräpariert worden. Mit scharfem Rasiermesser sind dann die einzelnen Anschwellungen des graviden Organes quer durchtrennt und die weitere Fixation von Foetus und Placenta möglichst in situ vorgenommen worden. Fast ausschließlich habe ich Schnitte zur Untersuchung verwandt, die gleichzeitig Uterinwand, Placenta und Foetus mit seinen Anhängen enthielten. Für den Nachweis von Glykogen habe ich mit Vorliebe die Best'sche Färbung verwandt. Selbstverständlich habe ich die hiermit erhaltenen Befunde aufs Genaueste an Jodpräparaten kontrolliert. Mit Ausnahme von ganz unwesentlichen Punkten haben Jod- und Carmin-Präparate genau das gleiche Ergebnis geliefert.

Zur Darstellung von Fett habe ich bei Anwendung von Sudan-, Scharlachrot- und Nilblau-Sulfat Fixationen mit Formol vorgenommen. Die Färbung selbst fand an Gefrierschnitten statt. Außerdem habe ich für den Fettnachweis auch Fixationen mit reinen Osmiumsäure-Lösungen, oder dem Flemming'schen Gemisch vorgenommen und die Gewebschnitte mit Saffranin tingiert. Die Technik der auf Eisen und Hämoglobin untersuchten Objekte soll im Zusammenhang mit der Beschreibung der betreffenden Präparate geschildert werden.

Ganz besonders zur besseren Darstellung der Zirkulationsverhältnisse in der Placenta habe ich vom Herzen des narkotisierten Tieres Injektionen von Pelikantinte vorgenommen, nach der Methode, die ich meiner Arbeit „Studien zur Biologie der bösartigen Neubildung" geschildert habe. Die weitere Fixation des injicierten Uterus ist nach dem für die Darstellung von Lymphgefäßen erwähnten Verfahren erfolgt.

Ich beginne der besseren Uebersicht wegen mit der Darstellung der durch die Injektion gewonnenen Präparate, indem ich den Leser auf beifolgende Taf. X, Fig. 1 verweise. Es zeigt sich zunächst, daß die wohlgelungene Injektion ohne Austritt von Injektionsflüssigkeit erfolgt ist. Man erkennt deutlich die vom Mesometrium herziehenden Gefäße, die schräg die Uteruswand durchsetzend in die „Umlagerungszone" der Placenta eintreten und sich in zahllose Bluträume auflösen, welche in weitester Kommunikation miteinander stehen. Nach dem Hilus der Placenta zu werden die Bluträume enger und dichter. Zwischen den Bluträumen ausgespart finden sich die fötalen Bahnen, die bereits den Grund der Placenta erreicht haben. An

3 sehr charakteristischen Stellen, an denen das mikroskopische Präparat auch sonst mit größter Regelmäßigkeit Blutextravasate erkennen läßt, ist die Injektionsflüssigkeit mehr oder weniger ausgetreten.

1. An der Grenze zwischen Uteruswand und Decidua, da wo von der Implantation des Eies her noch ein Epithelverlust der Schleimhaut stehengeblieben, wo seit der frühesten Phase der Ei-Entwicklung eine Blutung in die Eikammer hinein erfolgt ist, persistiert ein mit Blut erfüllter Hohlraum, der gegen das Ende der Gravidität zwar nur spaltförmig wird, aber dennoch mit Blutgefäßen noch in Kommunikation bleibt.

2. Eine zweite Austrittstelle von Injektionsflüssigkeit findet sich in regelmäßigen, durch die ein- und austretenden Aeste der Nabelgefäße abgegrenzten Zwischenräumen an der Kuppe der Placenta. Ist der Schnitt rein sagittal ausgefallen, so erhält die Placenta durch diese kleinen Extravasate geradezu eine ,,Läppchenzeichnung". Diese ,,Placentaläppchen" zeigen gegen den Hilus des Mutterkuchens gerichtet eine konvexe Oberfläche, die von den darüber liegenden, und den die Läppchen seitlich abgrenzenden Nabelgefäßästen durch ein kubisches Epithel getrennt sind, welches von Zellen der parietalen Dottersackwand herstammend, uns noch genauer beschäftigen wird. Man erkennt diese ,,Läppchen" der Placenta mit ihren Blutextravasaten und vital gefärbten Zellmassen auch an nicht injicierten Präparaten sehr deutlich. Man vergleiche hierzu Taf. XI, Fig. 1, welche ein Präparat darstellt, in dem eine fast vollendete Selbstinjektion der Placenta gelungen ist. Hier heben sich am Hilus der Placenta die Nabelgefäße mit ihren epithelialen Hüllen von den angrenzenden mütterlichen Bluträumen und den Blutextravasaten auf das schärfste und deutlichste ab.

3. Die dritte Stelle, an der ein Austritt von Injektionsflüssigkeit regelmäßig erfolgt, ist die alte Dottersackhöhle, welche die ganze Ei-Anlage umgibt. Zwar ist sie am antimesometralen Pole nur spaltförmig geworden, sie buchtet sich aber weit zu beiden Seiten der Placenta aus, da wo in die extravasierte Blutmasse die Zotten der visceralen Dotterentodermplatte hineintauchen. Also auch in die alte Eikammer, welche nach dem Schwund der Reichert'schen Membran und der parietalen Dottersackwand mit der Dottersackhöhle verschmilzt, finden noch bis gegen Ende der Gravidität Blutungen hinein, welche von den Zellen des glatten und zottig entfalteten visceralen Dotterentoderms zur Ernährung der Frucht, wie bald des näheren erörtert werden soll, benutzt werden. Gerade an dieser Stelle ließen sich auf das schönste durch Injektionen die Quellen der Blutung nachweisen. Wie ich schon dargetan habe, regeneriert sich nach Schwund der Decidua reflexa die Uterus-Schleimhaut fast in der ganzen Peripherie der kugligen Eiblase. Sobald die Begrenzungsmembran und die parietale Dottersackwand atrophiert sind, ist die Uterus-Schleimhaut lediglich durch das extravasierte Blut von der visceralen Dotterwand getrennt.

Man erkennt nun deutlich bei gelungenen Injektionen, wie Blutgefäße von der mesometralen Uteruswand aus, ringförmig die Ei-Anlage umkreisend, nach dem antimesometralen Pole zu, dicht unterhalb der Uterus-Schleimhaut verlaufen; sie geben senkrecht gegen die Eikammer zu aufsteigende, vielfach plexusartig miteinander verbundene feinste Aestchen ab, von denen einzelne, das antimesometralwärts einschichtige, niedrige, kubische Uterusepithel durchsetzen und direkt in die Eikammer hineinmünden. An der Taf. X, Fig. 2 sieht man deutlich, wie ein solches mit Pelikantinte injiciertes Gefäßchen direkt mit der extravasierten Blutmasse des Dottersacks kommuniziert. Ich nehme an, daß derartige Gefäßchen sich ventilartig öffnen und schließen, je nach der Menge des Blutextravasates in dem Dottersack. Nimmt dasselbe bei seiner fortschreitenden Resorption ab, so erfolgen von Zeit zu Zeit erneute, geringfügige Blutungen und zwar auf dem Wege der die Schleimhaut perforierenden Gefäßchen.

Wenn ich resumieren darf, finden wir an 3 sehr charakteristischen Stellen fast während der gesamten Dauer der Ei-Entwicklung Extravasate mütterlichen Blutes, die zur Ernährung der Embryonalanlage dienen:

1. an dem Grund der Placenta;
2. in der alten Dottersackhöhle;
3. bei völliger Entwicklung der Placenta an ihrer Spitze, wo die Extravasate wie in Läppchen abgeteilt werden durch die Nabelgefäßäste. Hier taucht die epitheliale Hülle der fötalen Gefäße in die Blutmassen ein.

   Im Dottersack wird das Blut von den Zellen des Dotterentoderms, insbesondere von denjenigen der Dotterentodermzotten verarbeitet. Am Grund der Placenta ist es eine kontinuierliche Lage von „Riesenzellen“, die sich des ergossenen Blutes bemächtigen.

Es ist von mancher Seite (Kolster u. A.) die Vermutung ausgesprochen worden, daß, sobald die Uteringefäße sich in die regellos gestalteten Bluträumen der Placenta auflösen, hier die Zirkulation stagniert. Ganz abgesehen davon, daß zweifellose Rückflußwege für das mütterliche Blut aus der Placenta vorhanden sein müssen, glaube ich dieselben schon daraus erschließen zu können, daß bei unseren Injektionen Extravasate außer jenen, die geradezu als „physiologische“ betrachtet werden müssen, die übrigens immer an der gleichen Stelle bei den mannigfachen Injektionsversuchen bemerkbar waren, nicht vorkamen, was wohl der Fall hätte sein können und müssen, wenn bei höherem Druck in blindsackförmige Räume von zartester Wandung Einspritzungen vorgenommen werden. Das Vorhandensein solcher Rückflußwege geht übrigens auch schon daraus hervor, daß fötale Stoffe zurück in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Ich erinnere nur an die berühmten Versuche von Starling, die den Uebertritt von

fötal bereiteten, bei der Mütter wirksam werdenden Hormonen ergeben haben. Desgleichen erinnere ich an die bekannten Angaben von Preyer, Kreidel, Mandel u. A. (Hofbauer S. 137), welche das Vorhandensein „einer permanenten Diffusion in matripetaler Richtung bestätigen“.

Im wesentlichen vollzieht sich der Austausch von Nahrungsstoffen zwischen Mutter und Foetus in den Bluträumen der Placenta und an den Stätten der Blutextravasation, die ich als „physiologische“ beschrieben habe. Welche Bestandteile des Blutes sind es nun, die zur Ernährung des Embryo benutzt wurden, und von welchen Zellelementen wird die Ernährung vollzogen? Am einfachsten und klarsten liegen die Verhältnisse in der alten Dottersackhöhle. Hier besorgt die Assimilation die Dotterentodermzelle. Ganz besonders deutlich tritt dies zutage bei Anwendung der vitalen Färbung, die ja geradezu elektiv die ganze Zelllage des Dotterentoderms heraushebt. Die vitale Färbung hat aber ferner ergeben, daß wir es hier mit Epithelzellen zu tun haben, deren Protoplasma eine vollendet schöne Granulastruktur aufweist. Von diesen Granulis werden auch die Nährstoffe aufgenommen, die in der stagnierenden Blutmasse zur Ausscheidung gelangen. Ich habe bereits auf die Hämoglobinschollen hingewiesen, deren Resorption durch die Granula der Dotterentodermzellen in so klarer Weise von Sobotta, Burckhard und Kolster erwiesen worden ist. Betrachten wir Osmium-Präparate, so finden wir die ganze extravasierte Blutmasse durchsetzende schwarze Tropfen und Tröpfchen. Am schönsten ließ sich ihre Resorption in den Zellen der Placentarzotten verfolgen. Auf Taf. IV, Fig. 4 habe ich ein derartiges Bild zur Darstellung gebracht. Man erkennt, wie die schwarzen Fetttröpfchen und -Tropfen nach der basalen Hälfte der Epithelzellen wandern und hier von den Granulis fixiert werden. Schon hier muß ich aber darauf hinweisen, wie durch die Osmiumsäure nur das intracellulär, nicht das intravaskulär gelegene Fett kenntlich wird. Prüft man die gleiche Zotte mit Sudanfarbe (ich habe absichtlich ein Beispiel gewählt, an dem außer der Fettfärbung eine vitale Färbung vorliegt, s. Taf. IV, Fig. 3, so sieht man durch die Sudanfarbe dargestellt das Fett innerhalb des Zottengefäßes diffus orange gefärbt, während die Granula der Epithelzellen durch den vitalen Farbstoff dauernd tingiert blieben. Der Vergleich solcher mit Osmium und Sudan gefärbten Präparate, läßt also bereits im Bereiche des ganzen Dottersackes erkennen, wie das Fett des Blutextravasates in Tropfenform in die resorbierenden Epithelzellen-Granula hinein gelangt, um gleichsam „gelöst“ im fötalen Zottengefäß wieder zum Vorschein zu kommen.

Wir werden dieser grundlegenden Tatsache noch an einer anderen Stelle der Placenta begegnen und die Bedeutung derselben im Zusammenhange später erörtern. Gerade die Taf. IV, Fig. 3 hat uns aber noch mit einer anderen Erscheinung vertraut gemacht, nämlich der, daß die Granula des Dottersackepithels gleichzeitig Fett und vitalen Farb-

stoff resorbieren. Ja, bei Anwendung der Glykogenfärbung können wir noch dazu erkennen, daß im ganzen Bereiche der Dottersackwand, ganz besonders aber wieder im Gebiete der Zotten, die Dotterentodermzellen voll mit Glykogen gefüllt sind. Die Lage des (Taf. VII, Fig. 2) Glykogens innerhalb der Zelle entspricht durchaus derjenigen des Fettes und des vitalen Farbstoffes. Da das Glykogen ähnlich dem Hämoglobin in Schollen und feinster staubförmiger Masse im Blutextravasat verteilt ist, so kann man, wie Sobotta es für Hämoglobin beschrieben, ganz hervorragend schön beobachten, wie das Glykogen an den Cuticularsaum der Epithelzellen herantretend, in den granulären, basalen Abschnitt der Zellen gelangt, um hier innerhalb der Granula aufgespeichert zu werden. Trotzdem daß diese Epithelzellen mit Glykogen vollgepropft sind, ist ein Uebertritt desselben in das Bindegewebe der Zotte, oder in das fötale Zottengefäß hinein nicht zu erkennen. Hiervon wird später ausführlich zu berichten sein.

Nach genauer Durchsicht meiner Präparate habe ich die Ueberzeugung gewonnen, daß die ausgiebige Resorption von Glykogen durch das Dotterentoderm erst dann erfolgt, wenn nach Schwund der Grenzmembran und des parietalen Dottersackblattes die viscerale Platte des Dotterentoderms mit dem Blutextravasat in direkte Berührung gelangt. Ich möchte aber ausdrücklich hervorheben, daß ich eine Glykogen-Speicherung in den Epithelien der regenerierten Uterus-Schleimhaut nicht gefunden habe. Solange die Decidua reflexa besteht und eine „Riesenzellen"-Schicht dieselbe von der Grenzmembran trennt, habe ich einen Uebertritt von Glykogen in die Eihöhle an dieser Stelle nicht bemerkt. Sehr sonderbar vollzieht sich der Schwund der „Riesenzellen", indem der Riesenkern eine blendend rote Carminfärbung annimmt (Taf. X, Fig. 3). Die Reste der „Riesenzellen" sind später nur kenntlich an großen, die Glykogen-Färbung annehmenden Schollen, von denen man durch Vergleich mit angrenzenden, in wechselnden Phasen der Degeneration begriffenen „Riesenzellen" aussagen kann, daß sie aus dem Zellkerne hervorgegangen sind.

So einfach die Resorption von Fett und Glykogen im Gebiete des Dottersackes durch die Anwendung spezifischer Färbung sich verfolgen läßt, so kompliziert werden die Verhältnisse, wenn wir uns der Haupternährungsquelle des Foetus zuwenden, der Placenta sensu strictiori. Vorher zwei Worte über das Schicksal jener Extravasate, die am Grund und an der Spitze der Placenta sich befinden. Beiden gemeinschaftlich ist die Tatsache, daß in denselben durch Osmiumsäure und die bekannten Fett-Farbstoffe Fett nachzuweisen ist. Am Grund der Placenta zeigt aber das Extravasat zahlreiche Leukocyten und Deciduazellen, die in ihrem Plasma durch Sudan ge-

färbt, deutlich orangefarbene Tropfen enthalten. Die Resorption des Fettes wird von den angrenzenden „Riesenzellen" besorgt, in deren Protoplasma das Fett leicht darzustellen ist. Glykogen habe ich an dieser Stelle frei im Extravasat ebensowenig gefunden, wie in den angrenzenden Riesenzellen.

Etwas anders verhalten sich die Extravasate im Bereiche des Placentarhilus; hier findet sich das Fett nur in „gelöster" Form (Sudan-Färbung), ähnlich sich verhaltend wie das intravaskuläre Fett. Neben unveränderten Erythrocyten finden sich aber jene Formen, die, wie bereits oben beschrieben, granuläre Hämoglobineinschlüsse erhalten. Ganz besonders an Präparaten, welche mit Osmiumsäure fixiert sind, habe ich den Eindruck gewonnen, daß die Epithelzellen, welche hüllenförmig die fötalen Gefäße begrenzen, dieses Hämoglobin aufnehmen. Desgleichen habe ich auch eine geringe Fettresorption an diesen Epithelzellen beobachtet. Aber weder die eine noch die andere Erscheinung war so verbreitet und eindeutig, daß ich über die Funktionen dieser erst in späteren Phasen der Ei-Entwicklung auftretenden Zellen etwas näheres aussagen könnte. Auffallend ist, daß einerseits die vitale Färbung dieser Zellen, trotz ihrer Abstammung, vom Dotterentoderm völlig versagt und daß ebenfalls eine Glykogen-Reaktion an ihnen ausbleibt. Ich will gleich hinzufügen, daß trotz eifrigsten Suchens ich eine positive Eisen-Reaktion in diesen Zellen nicht beobachtet habe. Alles dies muß um so mehr wundernehmen, wenn wir die engen Beziehungen dieser Epithelzellen zu den fötalen Gefäßen, zu den unmittelbar an dieselben angrenzenden mütterlichen Bluträumen und endlich zu den Blutextravasaten an dem Placentarhilus berücksichtigen. Ihr spätes Erscheinen in der Placentar-Entwicklung hat wohl eine besondere physiologische Bedeutung, die noch zu ergründen ist.

Wenden wir uns nun der eigentlichen Placenta zu, so erfordert eine besondere Besprechung der Stoffwechsel des Fetts und des Glykogens innerhalb derselben.

1. Glykogen-Speicherung.

Am kompliziertesten liegen die Verhältnisse für das Glykogen. Bekanntlich ist dasselbe schon längst als ein Bestandteil der Placenta und zwar bei den verschiedensten Tieren, ja selbst beim Menschen beschrieben worden. Ich erinnere hier an die Angaben von Claude Bernard, Barfurth, Langhans, Gierke, vor allem aber an diejenigen von Godet und Creighton. Fast übereinstimmend wird angegeben, daß Glykogen im Amnion, Chorion, vor allem aber in der Decidua und zwar der Grenze zwischen dem fötalen und mütterlichen Abschnitt der Placenta vorkommt. Claude Bernard, der genauere Untersuchungen an der Placenta von Wiederkäuern und Nagern anstellte, hat auf Grund dieser Gly-

kogen-Studien sich veranlaßt gesehen, anzunehmen, daß (S. 77) „le placenta est destiné pendant les premiers temps du dèveloppement foetal à aecomplir la fonction glyeogénique du foie, avant que celuici ait acquis chez le foetus le développement et la strueture qui lui permettent plus tard de fonctionner". Die bei Wiederkäuern auf der inneren Fläche des Amnions auftretenden Glykogenplatten sind seiner Theorie entsprechend geradezu als „plaques hépatiques de l'amnios" benannt worden. Die Tatsache, daß der Glykogengehalt der Placenta mit der zunehmenden Entwicklung des Foetus mehr und mehr schwindet, hat Claude Bernard vor allem veranlaßt zu glauben, daß die, die Leberfunktion ersetzende Tätigkeit der Placenta eine vorübergehende sei, und mit der am Ende der Ei-Entwicklung einsetzenden Funktion der fötalen Leber vergeht. Da Claude Bernard Glykogen als ein „élement indispensable" für das Wachstum des Foetus betrachtet, es sogar in den Geweben des fötalen Hühnchens vorfand, war er der Ansicht, daß das Glykogen als solches auch bei Säugern nicht von der mütterliehen Blutbahn direkt in diejenige des Foetus übergeht, sondern von spezifischen drüsigen Elementen der Placenta erst gebildet werde.

Ich komme noch wiederholt auf diese Theorie Claude Bernard's von der der Leber gleichenden Funktion der Placenta zurück, möchte aber gleich hier betonen, daß ich seinen Befund, das Glykogen in der Placenta betreffend, nicht bestätigen kann. Ebensowenig kann ich mieh mit der Annahme Creightons befreunden, daß das Glykogen in die mütterliche Placenta aus den fötalen Bahnen gelangt. Sehen wir von den aus Einzelbeobachtungen abgeleiteten Theorien ab und werfen wir vielmehr einen Blick auf die überaus bedeutungsvollen Beobachtungen, welche Godet an der Kaninchen-Plaeenta, Creighton an derjenigen vom Schafe, vor allem aber an der Placenta von Kaninchen und Meerschweinchen gemacht haben. Als den prinzipiell wichtigsten möchte ich den Befund bezeichnen, daß das Glykogen an der Muskellage des Uterus beginnend, bei seiner Ausbreitung den mütterlichen Blutbahnen folgt. Stets bleibt das Glykogenlager perivaskulär und liegt teils frei, teils in Deciduazellen eingeschlossen, welche in einem feinen bindegewebigen Maschenwerk enthalten sind, das die Gefäße mit ihren mannigfachen und vielgestaltigen Verästelungen umspinnt. Ueber den intracellulären Ursprung des Glykogens konnte ein Zweifel nicht bestehen. Von den glykogenhaltigen, perivaskulären Zellen erwähnen sowohl Godet, als auch Creighton, daß sie eine so intime Beziehung zu den Gefäßen besitzen, daß man Fortsätze derselben gleichsam durch Endothellücken eintretend, bis in das Gefäßlumen hinein verfolgen kann. Creighton, der seine Darstellung durch sehr instruktive Bilder erläutert, spricht geradezu die Vermutung aus, daß jene eigentümlichen glykogenhaltigen Zellen, die buckelförmige Vorsprünge in das Gefäß-

lumen veranlassen, Glykogen gefüllte Endothelien sein möchten. Namentlich beim Meerschweinchen konnte Creighton das Glykogen auch noch in dem, die Zottenspitzen konstituierenden Bindegewebe färben. Von größtem Interesse für unseren Gegenstand sind die Angaben Godet's und Creighton's über die Beziehungen der glykogenhaltigen Zellen zu den mütterlichen Gefäßen.

Speziell bei Maus und Ratte liegen eine ganze Reihe von rein histologischen Beobachtungen ähnlicher Art schon vor. Wiederholt wird ihrer in der großen Monographie Duval's gedacht; mehrfach sind diese Gefäßveränderungen in seinem Atlas abgebildet. Aus der Darstellung Kolster's (S. 23) sei nur folgender Passus angeführt: „Die stark erweiterten Blutgefäße der Uterus-Schleimhaut besitzen ein ziemlich großkerniges Endothel, welches an den völlig intakten Gefäßen einen zahnradähnlichen, vorspringenden Belag bildet. Diese endothelialen Zellen degenerieren nun zu allererst fettig und übereinstimmend mit ihrer ursprünglichen Anordnung findet sich an den Stellen, wo den Gefäßen anliegende Zellen sich zu „Riesenzellen" umbilden, kleine schwarze, aus feinsten Körnchen bestehende Hervorragungen, welche einen oft noch tingiblen Kern umgeben und in das Gefäßlumen hineinragen."

Vom siebenten Entwicklungstage des Mäuse-Eies berichtet Burckhard (S. 556): „Die am meisten in die Augen fallenden Veränderungen haben die kapillaren Blutbahnen und zwar besonders an den Stellen, die seitlich von der Trennungszone der Deciduahöhle vom Uteruslumen liegen; hier findet man nämlich ein im wesentlichen transversal angeordnetes Netz, welches aus verschiedenen stark, teilweise sogar sinusartigen delatierten Kapillaren gebildet wird. Durch diese erweiterten, spaltförmigen Bluträume werden die Deciduazellen in einzelne teils rundliche, teils säulenförmig angeordnete Zellhaufen getrennt."

Zum Verständnis meiner Beobachtungen seien folgende, die Gefäße betreffenden Angaben vorausgeschickt. Charakteristische Wandveränderungen sind an den Uteringefäßen an 2 Stellen bemerkbar.

1. Im Gebiete der Decidua sensu strictiori und
2. in der „Umlagerungszone" der Placenta.

In der Umlagerungszone wird das aus der Decidua aufsteigende Gefäß, wie ich schon andeutete, in seiner gesamten Struktur verändert, insofern als unter Verlust seines Endothels die Gefäßwände umklammert werden von den fötalen Zellen des Ectoplacentarconus, die allmählich die Gefäßwände zum völligen Schwund bringen. Somit tritt der Gefäßinhalt in unmittelbare Beziehung zu fötalen Zellelementen (Taf. III u. IV, Fig. 1).

Aehnlich berichtet Duval von seiner Figur 158 (S. 357): „La figure 158 reprèsente la coupe d'un sinus utèrin dont la paroi interne est sur un de ses côtes seulement occupée par une couche plasmodiale endovasculaire

sur le côte opposé l'endothélium existe encore." — „Il est évident qu'ici il y a uniquement substitution d'une formation à l'autre et nullement dérivation, transformation de l'une en l'autre."

Das große mütterliche Stammgefäß löst sich in der Umlagerungszone in die zahllosen Bluträume auf, an denen der gleiche Substitutionsvorgang des Endothels sich vollzieht. Viel komplizierter gestalten sich die Vorgänge an der Decidua, ja, dieselben lassen sich an den eintretenden Gefäßen zuweilen bis an das Mesometrium heran verfolgen, wobei ausdrücklich hervorgehoben werden muß, daß diese Vorgänge sich auf einzelne Gefäße beschränken, während die angrenzenden ganz normal erscheinen. Die auffälligste Erscheinung ist das Auftreten von großkernigen Zellen mit dichter Protoplasmastruktur, die wie stark hyperplastische Endothelien mächtig in das Gefäßlumen hineinspringen. Ein Blick auf die beifolgende Taf. VIII, Fig. 1—2 wird den Leser davon überzeugen, daß diese Veränderungen nicht von vornherein die ganze Peripherie des Gefäßlumens zu betreffen brauchen. Sie bilden sich zunächst an einer umschriebenen Stelle des Gefäßlumens, so daß neben normalen Endothelien jene vorerwähnten in das Gefäßlumen vorspringenden Zellen sich finden können. In einem späteren Stadium, das Taf. VII, Fig. 1 versinnbildlicht, ist von einem Endothelbelage des Gefäßes nichts mehr zu erkennen. Dafür ist das Gefäß umgeben von einer mehrschichtigen Lage jener anfänglich nur im Bereiche des Endothels nachweisbaren Zellen. Diese haben aber nunmehr ihren Charakter verändert. Erstens isolieren sie sich von der Gefäßwand und treten in die umgebende Decidua hinein, vor allem läßt sich in diesem Stadium in ihrem Protoplasma Glykogen nachweisen. Diese Zellen sind es nun, welche ich als „Glykogenträger" bezeichnen möchte. Die ganze Decidua erscheint von ihnen in bestimmten Stadien der Eientwicklung erfüllt zu sein. Taf. V, Fig. 1 gibt nur eine unvollständige Vorstellung von der Pracht solcher nach Best angefertigten Präparate. Ganz regellos sind aber die „Glykogenträger" in der Decidua nicht verteilt, im Gegenteil, sie schließen sich hart an die Uteringefäße derart an, daß die Anhäufungen solcher „Glykogenträger" durch die Gefäße gleichsam in regelmäßige Gruppen abgeteilt erscheinen.

Von größter Bedeutung ist das weitere Schicksal dieser „Glykogenträger". Sobald das mütterliche Gefäß in die Umlagerungszone hineingetreten ist und jene Umwandlung erfahren hat, die ich vorhin beschrieben habe, findet man nach außen von jenen, die mütterliche Gefäßwand substituierenden Zellen des fötalen Ectoplacentarconus, unsere „Glykogenträger" und zwar in mehrfachen dicht gedrängten Säulen (Taf. VI, Fig. 2). Unwillkürlich wird der Eindruck geweckt, als ob die „Glykogenträger" bei ihrem Eintreten in die „Umlagerungszone" präformierte Wege der Placenta

benutzen und zwar perivaskuläre Lymphräume. Je nach der Schnittrichtung erscheinen die ,,Glykogenträger" bald als wandförmige Zellreihen eingezwängt zwischen fötalen Zellen, oder aber als ,,Inseln" von jenen umringt. Nur durch die spezifische Färbung lassen sie sich scharf trennen von jenen ,,Zellinseln", die bei der Auflösung des soliden Ectoplacentarconus von den fötalen Zellen stehen bleiben. Es sei nun ausdrücklich erwähnt, daß die ,,Glykogenträger" jenseits der Umlagerungszone nicht angetroffen werden. Ausnahmen dieser Regel, die namentlich an den seitlichen Abschnitten der Placentarhörner sich bemerkbar machen, sind nur scheinbare, wissen wir doch durch die schönen Untersuchungen Duval's, daß bei der Breitenausdehnung der Placenta die seitlichen Teile derselben sich nach aufwärts krümmen, so daß Teile der Umlagerungszone unmittelbar an das Placentarlabyrinth angrenzen. Bekanntlich sind es gerade diese ,,Hörner der Placenta", in denen die jugendlicheren Zustände der Placentar-Entwicklung noch am besten erkannt werden können zu einer Zeit, da das Placentarlabyrinth in der zentralen Zone bereits vollkommen ausgebildet ist.

Wir haben die ,,Glykogenträger" bis zu dem Zeitpunkte verfolgt, da sie zwischen den fötalen Zellen der ,,Umlagerungszone" eingekeilt erschienen. Jetzt macht sich erst ihre eigentliche Funktion bemerkbar. Das Glykogen verläßt die ,,Glykogenträger" und tritt in die fötalen Zellen über. Dementsprechend findet man ,,Glykogenträger" innerhalb der ,,Umlagerungszone", in denen das Protoplasma mit Glykogen vollgepfropft ist, wieder andere, die ihres Glykogens fast völlig verlustig gegangen sind. Wie eine Drüsenzelle mit ihren Sekret-Granulis, so verhält sich der ,,Glykogenträger" mit seinem Glykogeninhalte, nur mit dem Unterschiede, daß, sobald der ,,Erschöpfungszustand" eingetreten ist, eine Neuansammlung von Glykogen nicht mehr erfolgt, die Zelle hat ihre Funktion erfüllt und verfällt. Es sei nur hinzugefügt, daß das Erscheinen des Glykogens im Zellleibe des ,,Glykogenträgers" nicht etwa eine Degenerations-Erscheinung darstellt, denn im Bereiche der Decidua, ja selbst noch in der ,,Umlagerungszone" kann man stark glykogenhaltige ,,Glykogenträger" antreffen, deren Kerne im Stadium der Mitose sich befinden.

Auch das weitere Schicksal des Glykogens nach seinem Austritt aus dem Protoplasma des Trägers und seiner Aufnahme in die fötalen Zellen ist durch die spezifische Färbung auf das klarste zu verfolgen. Im Gebiete des Labyrinthes fehlen, wie schon erwähnt, die ,,Glykogenträger". Dafür erscheint das Glykogen in feinen, staubförmigen Körnern innerhalb jener spinnenwebenartigen fötalen Zelle, welche die mütterlichen Bluträume begrenzend, den fötalen Gefäßendothelien direkt anliegen. Also genau an der gleichen Stelle, wo im Placentarlabyrinth der vitale Farbstoff sich ablagert, finden wir auch das Glykogen; man vergleiche Taf. V, Fig. 2 mit Tafel XX

meiner ersten Mitteilung. Weiter läßt sich das Glykogen in der Placenta selbst nicht darstellen. Der Uebertritt in die fötalen Gefäße ist mikrochemisch nicht nachweisbar, um so sprechender sind die Tatsachen, die die Untersuchung des Embryos selbst, wie bald dargelegt werden soll, ergibt.

An 2 Stellen wird demnach Glykogen von fötalen Zellen resorbiert:

1. aus dem Blutextravasat des Dottersackes und
2. im Gebiete der Placenta sensu strictiori durch Vermittlung der „Glykogenträger".

Es hat nun diese Glykogenresorption ein Maximum, das etwa am neunten bis zehnten Tage nach der Befruchtung beginnend bis kurz vor Schluß der Gravidität andauert. Das morphologische Bild der Placenta wird hierdurch ständig modifiziert, insofern als bei steigendem Bedürfnis des Embryos die glykogenführende Schicht der Placenta an Mäusen zunimmt und umgekehrt.

Woher stammt das Glykogen? Wird es erst in der Placenta gebildet, oder wird es derselben zugeführt? Damit sind wir an die Kardinalfrage unserer Untersuchung angelangt. Seit der ersten Veröffentlichung Claude Bernard's ist man geneigt gewesen, anzunehmen, daß die Glykogenbildung eine besondere Funktion der Placenta darstellt, wie man überhaupt von dem Begriff der „Embryotrophe" beeinflußt, auch für Maus und Ratte (Kolster S. 55) der Vorstellung Raum gab, „daß der Foetus zu seinem Aufbau nicht mit den im mütterlichen Blut gelöst vorhandenen Nährstoffen sich begnüge, sondern noch außerdem große Mengen der festen mütterlichen Gewebe verbrauche".

Bei Besprechung der Fettresorption soll diese Auffassung noch des näheren beleuchtet werden. Soweit das Glykogen in Frage kommt, so haben die Tatsachen, die sich bei der Glykogen-Aufnahme von seiten des Dotterentoderms, speziell der Dotterentodermzotten haben feststellen lassen, bewiesen, daß in dem Blutextravasate des Dottersackes Glykogen in genügender Menge vorhanden ist, um die Zellen der Dottersackwand vollauf damit zu füllen. Sollte noch ein Zweifel darüber bestehen können, daß das Glykogen dem Foetus tatsächlich durch das mütterliche Blut zugeführt wird, so müßte derselbe vor dem Befunde weichen, den ich sicher habe erheben können, daß Glykogen in dem Gefäßlumen der Uteringefäße und zwar an ihrer mesometralen Eintrittspforte in den Uterus reichlich angetroffen wird (Taf. VI, Fig. 1). Wie ich vorhin von den Gefäßveränderungen innerhalb der Decidua erwähnt habe, muß ich auch bezüglich des intravaskulären Glykogennachweises erwähnen, daß merk-

würdigerweise *Glykogen in einem Gefäß reichlich, in einem benachbarten des gleichen Schnittes überhaupt nicht gefunden wird.* In der Regel gelingt es bekanntlich nicht, durch histochemische Methoden Glykogen *innerhalb* der Gefäßbahn zu färben. Wie wir bei Besprechung der Verteilung des Glykogens innerhalb der fötalen Gewebe sehen werden, trifft das nicht allgemein zu. Auch hier können wir unter besonderen Bedingungen Glykogen *frei in der Blutbahn* färberisch zur Anschauung bringen (Taf. XII, Fig. 1). Dementsprechend können wir mit aller Bestimmtheit für Maus und Ratte angeben, daß *das Glykogen auf dem Wege der mütterlichen Blutgefäße* der Placenta zugeführt wird. Hier erfährt es allerdings durch seine Aufnahme in das Protoplasma der „Glykogenträger" und später der fötalen Zelle der „Umlagerungszone" beziehentlich des Placentarlabyrinthes eine Modifikation, welche ihm in gelöster Form eine Aufnahme in die fötale Blutbahn ermöglicht. Daß der mütterliche Körper die für den Aufbau des fötalen Körpers notwendige Glykogenmenge in der Tat liefert, geht schon aus der gesteigerten Produktion von Glykogen hervor, welche in den mütterlichen Geweben (ich erinnere nur an die Leber, die Muskeln, ja selbst die Hypophyse) so leicht festzustellen und schon so lange bekannt geworden ist. Ich habe es nicht versäumt, das gravide Muttertier daraufhin zu untersuchen und konnte speziell für die Leber die bereits erwähnte gesteigerte Glykogen-Produktion leicht eruieren.

Der fötale Entwicklungsvorgang, ganz allgemein ausgedrückt, *löst dementsprechend einen funktionellen Reiz zur Glykogenbildung in dem mütterlichen Organismus aus, er schafft aber zugleich im Uterus ein Zentrum, in welches das Glykogen auf dem Wege der mütterlichen Blutbahn angezogen wird, also genau wie der vitale Farbstoff, der anderen Geweben entzogen, zum graviden Uterus gelangt, um genau an jenen Stellen in die Erscheinung zu treten, wo wir auch das Glykogen angetroffen haben.* Gerade die Glykogenzufuhr zum Foetus hat uns aber mit einer *anderen* prinzipiell wichtigen Tatsache vertraut gemacht, daß nämlich der fötale Entwicklungsvorgang auch einen *formativen Reiz* auslöst, der in auffallender Weise die *Gefäßwandelemente* betrifft. Es soll zunächst dahingestellt bleiben, ob die „Glykogenträger" Derivate *des Endothels* oder der perithelialen Gefäßwandzellen darstellen. Ich neige zu letzterer Auffassung. *Jedenfalls haben wir in der Bildung der „Glykogenträger" eine formative Fernwirkung eigenster Art kennen gelernt,* die sicherlich ein interessantes Streiflicht auf die Genese von Neubildungen wirft.

2. Fett-Speieherung.

Nieht weniger interessant, wenn aueh einfaeher, gestaltet sieh der Transport des Fettes innerhalb der Plaeenta. Gerade für das Fett hat Kolster behauptet (S. 54): „Bei der Maus wuehert die Sehleimhaut und die neu gebildete zerfallene Masse wird vom Keim aufgenommen, dies gesehieht zum großen Teil als Fett". Er fährt dann fort: „Es ist hiermit ein weiterer Beweis für die Gültigkeit des von mir für die Plaeentartiere aufgestellten Gesetzes gegeben, daß der Embyro im Mutterleibe dureh Aufnahme morphologiseh naehweisbarer zerfallender Zellen und Gewebsbestandteilen der Mutter ernährt wird". Ieh bin zu einer von Kolster abweiehenden Ansieht über die Fetternährung des Foetus gelangt, trotzdem daß unsere tatsäehliehen Befunde fast in allen Punkten sieh deeken. Die Begründung meiner abweiehenden Ansieht, sowie die Berüeksiehtigung der wiehtigen von Hofbauer über fötale Fett-Resorption gegebenen Sehilderung soll erfolgen, naehdem ieh zuvor meine eigenen Befunde in extenso mitgeteilt habe. Ieh sehe von einer noehmaligen Aufzählung der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über Fettgehalt der Plaeenta ab, indem ieh auf die ausführliehen Literaturstudien von Hofbauer verweise.

Einen exquisiten Vermittler des Fetttransportes haben wir bereits in den „Riesenzellen" kennen gelernt, welehe das am Grunde der Plaeenta gelegene große Blutextravasat plaeentarwärts begrenzen und Fett in größerer Menge aufnehmen, um es an benaehbarte fötale Zellen weiter zu geben. Eine genau ähnliehe Aufgabe fällt den dem Ectoplaeentarconus entstammenden Elementen, welehe in der Umlagerungszone die mütterliehen Bluträume begrenzen, im Plaeentarlabyrinth die einzige Seheidewand zwisehen diesen Bluträumen und den endothelbekleideten Gefäßen der Allantois darstellen, zu. Ieh habe bereits von ihrer gewebsauflösenden Wirkung gesproehen, die in erster Linie an den in die Umlagerungszone eintretenden mütterliehen Gefäßen sieh geltend macht. Ein einziger Bliek auf unsere Taf. III u. IV, Fig. 1, die einen äußerst gelungenen Sagittalsehnitt der gesamten Placenta von ihrem Unterbau an bis hinauf zu ihrem Hilus und den Nabelgefäßen darstellt, gestattet dem Leser einen vollen Ueberbliek über die Verhältnisse des Fetttransportes innerhalb der Plaeenta. Ieh maehe darauf aufmerksam, wie die mütterliehen Gefäße bereits mit Fett beladen in die Uteruswand eintreten. Das Fett fließt wandständig neben der Blutsäule und erscheint bei Sudanfärbung als eine homogen tingierte Masse. In dem Augenbliek, da das Gefäß in die Umlagerungszone gelangt und von fötalen Zellen umklammert wird, diffundiert das Fett in diese Zellen hinein, wo es eine intraeelluläre Lage erhält, dementspreehend wieder fein granuliert erseheint. Diese fein granulierte Besehaffenheit verbleibt dem Fette aueh in dem Plaeentarlabyrinth, solange es in den fötalen Zellen aufgespeiehert bleibt. Aber diese Auf-

speicherung ist nur eine vorübergehende, denn die Betrachtung der Taf. III u. IV, Fig. 2 lehrt, daß das Fett die Zellderivate des Ectoplacentarconus wieder verläßt und in die unmittelbar angrenzenden fötalen Gefäße hinein diffundiert, wobei abermals eine morphologische Veränderung des Fetts derart erfolgt, daß das feintröpfige granuläre, intracelluläre Fett sich in die vorhin erwähnte homogen tingierte Masse zurückverwandelt.

Ganz besonders schöne Aufschlüsse über diese Verhältnisse geben Frontalschnitte des mit Sudan gefärbten Placentarlabyrinthes. Hier erscheinen die fötalen Gefäße bei schwacher Vergrößerung geradezu als dunkelgelbe Flecke, die von Zellen mit hellgelb tingierten Granulis begrenzt sind. Durch die Kleinheit des Objektes ist eben die Ratten- und Mäuse-Placenta für Gefrierschnitte, welche bei Sudanfärbungen unerläßlich sind, zugänglich. Eine Osmiumfärbung läßt nur das intracelluläre Fett erkennen. Dabei werden, wie die schönen Abbildungen Kolster's zeigen, nur die schwarzen Fettkörner sichtbar, die in feinsten perlschnurartigen Zügen die fötalen Gefäße des Placentar-Labyrinthes bekleiden.. Von dem intravaskulären „gelösten" Fett erkennt man nichts.

Hinzuzufügen habe ich nur folgende bemerkenswerte Tatsache. Schon in den großen Sammelgefäßen am Placentarhilus, unmittelbar vor ihrer Einmündung in die Nabelvene, sieht man wieder das Fett fein granuliert, eine Erscheinung, die vollends an dem Inhalte der Nabelvene selbst unverkennbar ist. Ob wir es hier zu tun haben mit einer Reaktion, die durch Substanzen veranlaßt wird, welche die Epithelhüllen der Hilusgefäße aus den Extravasaten der Placentarspitze resorbieren, muß dahingestellt sein, da die histochemische Untersuchung dieser Epithelhüllen bisher so unbefriedigende Resultate geliefert hat. Jedenfalls erscheint das Fett in der Nabelvene in einer äußerst feinen Emulsion wie in den Chylusgefäßen.

Ganz allgemein ausgedrückt haben wir also für den Fetttransport wieder in Uebereinstimmung mit dem Ergebnis der vitalen Färbung feststellen können, daß eine vorübergehende Aufspeicherung des Fetts in den „Riesenzellen" und in jenen fötalen Zellen erfolgt, die vom Ectoplacentarconus abstammend die einzige Trennungsschicht zwischen mütterlichen Bluträumen und Allantoisgefäßen darstellen. Für das Fett haben wir aber den wichtigen Nachweis führen können, daß dasselbe in den fötalen Gefäßen in „gelöster" Form erscheint, nachdem es die Passage durch fötale Zellelemente (Dotterentodermzellen, Zellen des Ectoplacentarconus) erfahren hat. Es ist uns aber ein weiterer wichtiger Nachweis durch die Anwendung der Sudanfärbung gelungen, nämlich der, daß auch das Fett ähnlich dem Glykogen in voller Analogie mit dem vitalen Farbstoff aus der mütterlichen Blutbahn in die Placenta einströmt. Der „funktionelle Reiz" der fötalen Entwicklung

löst demnach auch eine Fettproduktion des mütterlichen Organismus aus und schafft in der Ei-Anlage ein Anziehungszentrum für dasselbe. Darf es daher wundernehmen, daß in den Blutextravasaten der Eikammer Fett auftritt, bedarf es der Annahme, daß das Fett hier wie in der Placenta ein Produkt der Zelldegeneration ist? Selbstverständlich wird damit nicht in Abrede gestellt, daß die dem Verfall geweihten Leukocyten und Deciduazellen Fetttrümmer hinterlassen, welche gleichfalls zur Resorption gelangen. Hiermit möchte ich gegenüber den Schlußfolgerungen von Kolster über die Fettassimilation in der Placenta meinen abweichenden Standpunkt kennzeichnen, der im wesentlichen demjenigen von Hofbauer entspricht. Da letzterer Objekte zur Untersuchung gewählt hatte, die sich für Gefrierschnitte nicht eigneten, hat er sich des großen Vorteils der Sudanfärbung begeben.

Ich gehe absichtlich nicht auf eine Besprechung darüber ein, ob bei dem Transporte des Fetts eine Spaltung desselben vorkommt und welcher Art dieselbe sein könnte, sind doch, wie Aschoff in seinen grundlegenden Arbeiten gezeigt hat, unsere bisherigen Fettfärbemethoden so wenig geeignet, uns einheitliche Aufschlüsse über die chemischen Wandlungen, die das Fett im Stoffwechsel erfährt, zu geben. Deshalb halte ich auch die interessanten Versuche von Hofbauer mit der Verfütterung von sudangefärbten Fetten nicht für einwandsfrei; dieselben haben nur eines bewiesen, was allerdings von großer Bedeutung ist, daß nämlich der Sudanfarbstoff die Placenta passiert. Aber ein vitaler Farbstoff ist eben das Sudan nicht. Wenn auch vom Muttertier erwähnt wird, daß das Fett desselben stellenweise (S. 82) den Farbton des verfütterten gefärbten Fetts, oder eine distinkt rötliche Färbung (S. 87) angenommen hatte, so ist damit noch lange nicht bewiesen, daß die Fettzellen, d. h. intracelluläres Fett gefärbt waren. Kein Wunder daher, daß auch am Foetus eine solche vitale Färbung ausgeblieben ist, trotzdem der Farbstoff in seinem Blute zirkulierte. Die Bedingungen, die den Uebertritt des Sudan-Farbstoffes aus der Placenta in den fötalen Kreislauf vermitteln, bedarf jedenfalls noch genauer Nachprüfung, zumal es bisher nicht gelungen ist, die Assimilation echter vitaler Farbstoffe durch die Placenta zu bewirken.

Zustimmen möchte ich aber Hofbauer durchaus, wenn er bezüglich der Tätigkeit der placentaren Elemente folgendes ausführt (S. 90—91): „Sehen wir nun bei Gelegenheit der Eiweiß-Assimilation durch die Placenta, wie durch die abbauende Tätigkeit von Enzymen das Eiweiß-Molekül in indifferente Spaltungsprodukte zerlegt wird, aus denen sich dann durch Synthese wieder ein Eiweiß-Molekül aufbaut, welches aber bestimmte Merkmale trägt, wodurch es sich vom Ausgangspunkte unterscheidet, und sind wir dadurch zur Annahme gedrängt, die Kette der in der Placenta ablaufenden Zersetzungen habe zum Zweck, den Uebergang von artfremdem

Eiweiß zu verhindern, so sehen wir bei der Umwandlung der Fette durch die Tätigkeit der placentaren Elemente uns vor eine gleiche Ueberlegung gestellt".

Es bedarf nach dem vorausgehenden keiner weiteren Ausführung, wie entfernt ich von der Annahme bin, das Auftreten des intracellulären Fetts als ein Symptom der fettigen Degeneration der Zellen auffassen zu wollen. Was Kolster von den Fett resorbierenden Zellen des „Chorions" in diesem Zusammenhange sagt, trifft für die Gesamtheit der der Fettresorption dienenden Zellen der Placenta zu. „Eine physiologische kontinuierliche Degeneration des Chorions wäre nur eine Luxusaufgabe für den Embryo".

3. Eisen-Nachweis.

Leider muß ich bei meiner Mitteilung über Eisen-Resorption in der Placenta der Ratte und Maus sehr kurz mich fassen, da meine bisherigen Ergebnisse auf diesem Gebiete recht unbefriedigende gewesen sind, trotzdem daß ich die von Hofbauer mit so großem Erfolg benutzte Hall'sche Methode, sogar mit der Modifikation verwandte, daß ich die schwefelammoniumhaltige Lösung vom schlagenden Herzen des Versuchstieres aus injicierte. Genau den Vorschriften Hofbauer's entsprechend habe ich dann in den Schnitten die Berliner-Blau-Reaktion durchgeführt. Trotzdem war die Ausbeute an Eisen in unserem Untersuchungsmaterial eine äußerst geringfügige. Abgesehen von minimalen Eisendepots im Gebiete des großen, am Grunde der Placenta befindlichen Blutextravasates, habe ich freies Eisen nur an einer einzigen Stelle gefunden und zwar im Blute der Nabelvene und ihren intraplacentaren Aesten. Hier allerdings war der Befund ein äußerst charakteristischer. Das Eisen zeigte sich in Form feinster blauer Körnchen in dem Protoplasma der kernhaltigen roten Blutkörperchen (Taf. IX, Fig. 2). In welcher Weise das Eisen zur Resorption gelangt, von welchen fötalen Zellen dieselbe besorgt wird, darüber haben meine Präparate keinen Aufschluß gegeben. Die sorgfältigste Prüfung speziell des Epithels der Placentarzotten, der „Riesenzellen", der übrigen fötalen Zellen in der Umlagerungszone und im Placentarlabyrinth sind negativ ausgefallen. Es mag vielleicht der Mißerfolg damit zusammenhängen, daß ich genügend junge Stadien, an denen die Hämoglobin-Resorption eine besonders intensive ist, nicht zur Untersuchung erlangen konnte. Und doch ist der eine von mir erhobene positive Befund nicht belanglos im Hinblick auf die bald mitzuteilenden Tatsachen bezüglich der Hämoglobinbildung im Bereiche der Placenta.

Vorher nur einige allgemeine Bemerkungen. Bekanntlich gelingt es mit unseren Färbereaktionen auf Eisen in Gewebeschnitten nur solches Eisen nachzuweisen, das in lockerer organischer Verbindung gebunden ist. Sobald die Bindung eine feste wird, entzieht sich das Eisen seinem mikro-

chemischen Nachweise. Dementsprechend hat der positive Ausfall der Eisenreaktion die besondere Bedeutung, daß wir imstande sind, Eisen an seinen „Eintrittsstellen" in den Organismus und seinen „Ausgangsstellen" (Hofbauer S. 44) zu erkennen. Aus den bedeutungsvollen Untersuchungen Hofbauer's möchte ich nur noch hinzufügen, daß auch ihm der Eisennachweis in der Placenta nur in Frühstadien der fötalen Entwicklung gelang, daß aber in der zweiten Hälfte der Gravidität der mikrochemische Eisenbefund so geringfügig ist, daß nur ganz vereinzelte Körnchen im Gesichtsfelde zu erkennen waren. Prinzipiell von Bedeutung ist die von Hofbauer aus seinen Untersuchungen gezogene Schlußfolgerung, daß in der Zotte (der Hauptablagerungsstelle des Eisens) (S. 50) „zunächst Spaltungsvorgänge sich abspielen, welche die aus dem maternen Organismus stammenden Eisenverbindungen umlagern, daß sich dann im Anschluß daran wieder Synthesen vollziehen, eine Summe komplizierter, durch die Lebenstätigkeit der Gewebe bedingten Vorgänge."

Jedenfalls scheint es festzustehen, daß die „Hauptmenge des zur Resorption kommenden Eisens den geschädigten maternen Blutkörperchen entstammt" (S. 54) und daß die Zellen des Chorions beim Menschen, diejenigen des Dotterentoderms bei den uns interessierenden Tieren, den Eisen- beziehentlich Hämoglobin-Austausch zwischen Mutter und Foetus vermitteln.

Worin liegt nun die Bedeutung des von mir erhobenen Eisenbefundes an den roten Blutzellen der Nabelvene und ihrer Aeste? Es wird dieses erhellen, wenn ich nunmehr auf eine wichtige Bildungsstätte des fötalen Hämoglobins eingehe.

4. Hämoglobinbildung.

Bekanntlich gilt bisher als eine solche Stätte die fötale Leber, Milz und das fötale Knochenmark. Daß das in diesen Organen aufgespeicherte Eisen zweifellos für die Hämoglobinbildung verwandt wird, bedarf nach den Untersuchungen Krüger's, Schmey's, Kunkel's (Hofbauer S. 51) u. A. keiner weiteren Auseinandersetzung. Auch ich habe im fötalen Tierkörper Eisen in wechselnder Menge in der Leber angetroffen. Da wir aber schon in frühesten Stadien der fötalen Entwicklung hämoglobinhaltige Blutzellen in den fötalen Gefäßen antreffen, also zu einer Zeit, da eine Differenzierung der Leber- und Milzanlage oder des Knochenmarks noch nicht erfolgt ist, geschweige denn eine Funktion derselben stattgefunden haben konnte, so müssen wir für die Hämoglobinbildung in diesem Entwicklungsstadium des Foetus nach einer anderen Bildungsstätte suchen.

Eine solche habe ich mit aller Sicherheit in der Placenta gefunden.

Jeder, der sich mit Hämoglobin-Studien beschäftigt hat, weiß nur zu wohl, wie schwierig und diffizil es ist, sichere und einwandsfreie Färbungsresultate desselben zu erzielen. Alle Schwierigkeiten werden aber spielend überwunden, wenn man, selbstverständlich in ganz jungen Ei-Anlagen, wozu bei der Kleinheit des Objektes Maus und Ratte sich wieder vorzüglich eignen, folgendes Verfahren in Anwendung bringt. Von dem schlagenden Herzen des graviden Muttertieres wird eine 1%ige Osmiumsäurelösung injiciert. Die weitere Behandlung des lebenswarmen, herausgeschnittenen Uterus kann entweder in Osmiumsäure, oder Flemming'schem Gemisch nach den bekannten Grundsätzen vorgenommen werden. Die feinen Mikrotomschnitte werden dann mit Saffranin gefärbt und wie üblich zur diskreten Kernfärbung entsprechend differenziert. Ich habe auf diesem Wege Präparate von seltener Klarheit erlangt. Die Hauptmasse des Blutes in den von mir untersuchten Stadien ist noch aus kernhaltigen Erythrocyten zusammengesetzt, die Embryonen dürften höchstens im zehnten Tage ihrer Entwicklung gewesen sein. Allenthalben waren die Kerne der Erythrocyten in lebhaftester Mitose anzutreffen. Im Embryonalkörper selbst und wie ich gleich erwähnen will, in den Kapillaren der Dotterentodermzotten waren hämoglobinhaltige Zellen sehr spärlich. Das ganze Blutbild änderte sich, sobald man dem Placentarhilus sich näherte. Im ganzen Bereiche der Placenta war die indirekte Kernteilung der Erythrocyten eine ungemein lebhafte, vor allem aber war schon bei schwacher Vergrößerung Nabelarterie und Nabelvene von einander leicht dadurch zu unterscheiden, daß in der Nabelarterie die Erythrocyten ein ganz ungefärbtes Protoplasma besaßen, während in der Vene alle Uebergänge von ungefärbten zu dunkel hämoglobinhaltigen Plasma an den Erythrocyten bemerkt wurden. Ganz besonders instruktive Bilder erhielt man, wenn man aus den Schnittserien solche untersuchte, an denen die Einmündungsstelle von Nabelkapillaren in die größeren Venenäste getroffen war. Ich verweise auf Taf. IX, Fig. 1 u. Fig. 3. Hier sah man auf das schönste, wie aus der Tiefe der Placenta die Kapillaren hämoglobinhaltige Erythrocyten herbeiführten, um dieselben in die Hauptvenen zu ergießen. War eine solche Vene schräg oder längs getroffen, so sah man, wie die eingeschleppten hämoglobinhaltigen Zellen an den Randschichten des Gefäßes sich verteilten, noch scharf von den ungefärbten Erythrocyten geschieden.

Ueberblickt man solche Präparate im ganzen, so erkennt der Beobachter schon bei schwacher Vergrößerung den fundamentalen Unterschied zwischen der Placentaranlage und dem Foetus, der sich im Blutbilde derart äußert, daß fast die ganze Placentaranlage mit Ausnahme des Hilus von fötalen

Gefäßen durchzogen ist, in denen hämoglobinhaltige Zellen ungefärbte Erythrocyten an Zahl weit übertreffen, während im fötalen Körper und den Gefäßen der Dotterentodermzotten gerade ein umgekehrtes Verhältnis besteht.

Ich möchte aber noch eine weitere Tatsache erwähnen. Wie ich schon hervorhob, läßt das Studium an dem Blutinhalte der intraplacentaren fötalen Kapillaren alle Uebergangsstadien vom Auftreten feinster Körnchen im Plasma der Erythrocyten bis zur gleichmäßigen diffusen Hämoglobinfärbung derselben erkennen. Hierbei fiel mir auf, daß mit dem Auftreten der diffusen Hämoglobinfärbung die Saffraninfärbung des Kerns abblaßt, ja ganz verschwindet, sodaß der Kern als eine scharf begrenzte Scheibe im Zellinnern verbleibt, welche gleichfalls die Hämoglobinfärbung zeigt, aber in sehr viel dunklerem Tone als das angrenzende Plasma.

Ausstoßung des Kerns an solchen Stellen habe ich nie beobachtet. Ich habe vielmehr den Eindruck gewonnen, als ob nach eingetretener Farbwandlung des Kerns dieser auf Kosten des Zellplasmas zunehmend wächst. Ich begnüge mich, diese höchst auffällige Tatsache mitzuteilen, um nicht das dornenvolle Gebiet, die Bildung der Erythrocyten und vor allem das Schicksal ihrer Kerne, zu betreten. Jedenfalls glaube ich, daß derjenige, der bei Maus und Ratte Studien über Blutbildung unternimmt, die Placenta im Frühstadium der fötalen Entwicklung nicht vernachlässigen darf.

Nunmehr erscheint uns der positive Eisenbefund an Erythrocyten der intraplacentaren Nabelvenenästchen in einem ganz neuen Licht. Hier wird das Eisen in „lockerer, organischer Verbindung" resorbiert und hier geschieht die Synthese zu der festen Verbindung des Hämoglobins.

Was geschieht aber mit den hämoglobinhaltigen Zellen der Nabelvene innerhalb des fötalen Körpers, sehen wir doch die Blutmasse innerhalb der Nabelarterie aus ungefärbten Erythrocyten bestehen? Wenn wir eine Auflösung der gefärbten Erythrocyten im Foetus ausschließen, wofür alle Anhaltspunkte fehlen, so bleibt nur noch eine Annahme übrig, daß bei der Passage der Hämoglobinzellen durch den fötalen Körper das Hämoglobin den Erythrocyten wieder verläßt und zum Aufbau der Foetusgewebe verwandt ist. Der Wiederersatz findet stets innerhalb der Placenta statt. Wir hätten dann in dem Jugendstadium des fötalen Erythrocyten, der schon morphologisch sich so wesentlich von den mütterlichen Erythrocyten außer durch seinen Kern, durch seine Größe unterscheidet, eine Form eigenartigster „funktioneller Anpassung" vor uns, die wieder den besonderen nutritiven Bedürfnissen des Foetus angepaßt ist. Sobald diese besondere Funktion des „ju-

gendlichen Erythrocyten“ aufhört, ließe sich wohl verstehen, daß die kernlose Dauerform aus ihm sich herausbildet.

Der große Vorzug, den biochemische Placentar-Untersuchungen bei Maus und Ratte haben, liegt nun ferner darin begründet, daß man im gleichen Schnitt Placenta und zugehörigen Embryo übersieht. Nur auf diesem Wege läßt sich eine einwandsfreie Beurteilung der Frage erzielen, inwiefern spezifische Placentarfunktionen mit entsprechenden Vorgängen im Embryonalkörper zeitlich übereinstimmen oder differieren.

III.

Verhalten der Embryonalgewebe.

Ich habe bei der Untersuchung des Embryonalkörpers wieder besonders auf den Glykogen- und Fettgehalt seiner Gewebe geachtet, wobei stets das entsprechende Verhalten der Placenta berücksichtigt wurde. Bekanntlich liegen über den Glykogengehalt normaler und speziell embryonaler Organe zahlreiche Arbeiten schon vor. Ich erinnere nur an diejenigen von Claude Bernard, Marchand, vor allem aber an die eingehenden Untersuchungen von Barfurth und Creighton, welche des öfteren schon zusammengestellt und besprochen worden sind, vor allem in den zusammenfassenden Darstellungen von Lubarsch, Gierke, Fichera u. A. Es liegt mir fern, auf die vielen Widersprüche, die in den Angaben der einzelnen Autoren sich finden, näher einzugehen, zumal, da ich nicht es mir zur Aufgabe gestellt habe, eine allgemeine Darstellung über das Vorkommen des Glykogens im Tierreiche zu geben. Für mich handelte es sich lediglich darum, die Verhältnisse bei Ratte und Maus zu prüfen mit Hinblick auf die Placentartätigkeit und die später zu besprechenden pathologischen Zustände bei diesen Tieren.

1. Glykogen-Nachweis.

Schon bei Prüfung der Nabelschnurgefäße haben wir einen Befund zu erwähnen, den auch Gierke (S. 515) an einem Mäuse-Embryo erhoben hat. Wie Taf. XI, Fig. 2 zeigt, haben sowohl Arterie als Vene einen glykogenhaltigen Muskelring, der viel kräftiger in der Arterie, als in der Vene entwickelt ist. Bereits am Hilus der Placenta läßt sich ein gleiches Verhalten für die größeren arteriellen und Venenbahnen feststellen. Es ist dies um so auffallender, als die Nabelgefäße die einzigen Gefäße des Embryonalkörpers sind, welche ein derartiges Verhalten in ihren muskulären Hüllen darbieten. Ich verfüge über eine Reihe von Präparaten, in denen die Schnittrichtung eine so glückliche ist, daß sowohl Aorta als Arteria pulmonalis gerade an ihrer Austrittstelle aus dem Herzen getroffen sind. Trotzdem die Ventrikelwände von Glykogen strotzen, sieht man den Conus arteriosus, wie auch die Wand des betreffenden Gefäßes in seinem weiteren Verlaufe glykogenfrei. Auch sonst, ganz besonders in

glykogenreichen Lebern, habe ich an der Pfortader, ihren Aesten, ebenso wie in der Vena cava vergeblich nach Glykogen in ihren Hüllen gesucht.

In den jüngsten Embryonen vom achten bis neunten Tage, die ich mit Glykogenfärbungen behandelt habe, da konnte ich als erste Ablagerungsstätte des Glykogens die muskuläre Wand des primitiven Herzens feststellen. Im übrigen Embryonalkörper, mit Ausnahme des Deckepithels der primitiven Lungenanlage, war mit Sicherheit Glykogen nicht zu erkennen. Wohl zeigte die innerste Zelllage des Medullarkanals, der sekundären Augenblase einen leichten rötlichen Schimmer, desgleichen das Plasma der Erythrocyten, aber von einer deutlichen Ablagerung des Glykogens etwa in Tropfenform konnte keine Rede sein. Um so eindeutiger war der Befund in dem Herzmuskel der Kammer und ihrer noch unvollkommenen Septa. Hier lag das Glykogen in großen, leuchtend roten Tropfen innerhalb der polygonalen Herzmuskelzellen. Zum Teil wohl durch die Fixation bedingt, lagen auch hier Glykogentropfen extracellulär. Wie die Taf. XII, Fig. 2 dartut, konnte man besonders schön in den muskulären Septis erkennen, wie eng das Glykogen mit den Muskelzellen zusammenhing. Keine Spur desselben war auf das Endocardial-Endothel übergegangen. Genau den gleichen Befund stellte ich an der Herzwand selbst fest, auch hier war weder in dem angrenzenden Endo- noch in dem Epicard die geringste Menge von Glykogen nachweisbar. In späteren Stadien der Entwicklung, ja selbst bei der neugeborenen Ratte und Maus, die ich bis zur ersten Woche nach der Geburt verfolgte, war die Herzmuskulatur stark glykogenhaltig. Hier konnte man aber zugleich feststellen, daß die Klappen, vor allem der atrioventricularen Ostien, völlig glykogenfrei blieben.

Neben dem Herzen erhält frühzeitig Glykogen die quergestreifte Muskulatur, wobei sich die interessante Tatsache ergibt, daß manche Muskelgruppen schon stark glykogenhaltig sind, während andere ganz frei davon bleiben. Soweit ich beurteilen kann, ist es die Rückenmuskulatur, welche am ersten glykogenhaltig wird. Ganz besonders schön fällt die Farbreaktion an Längsschnitten der Muskel aus. Nach der klassischen Schilderung, die Arnold über die Verteilung des Glykogens in der Muskelfaser gegeben hat, erübrigt es sich für mich darauf näher einzugehen.

Eine weitere Stätte zeitiger Glykogen-Ablagerung stellt die Lunge dar. Ganz dicht liegt das Glykogen dem hohen zylindrischen Epithel der Bronchien auf. Bis weit in das Innere der primitiven Lungen-Alveolen einerseits, bis in den Kehlkopf andererseits, ist das körnige Glykogen sichtbar. Von dem zierlichen Bilde einer solchen fötalen Lunge gibt Taf. XIII, Fig. 1 eine getreue Vorstellung. Merkwürdigerweise findet man reichlich Glykogen im Lumen der Bronchi und ihrer Aeste, ferner in dem der Trachea, ja selbst des Kehlkopfes. Ist es ein Zufall, daß zur Zeit der stärksten Ablagerung des Glykogens innerhalb der Lungenanlage im Lumen der Vena cava, wie Taf. XII, Fig. 3 zeigt, Glykogen reichlich angetroffen wird?

Durch eine Schnittserie ließ sich nämlich feststellen, daß hier tatsächlich die Vena cava getroffen war. Man vergleiche Taf. XI u. Taf. XIII, Fig. 2, an welcher der Durchtritt des Gefäßes durch das Zwerchfell in die Brusthöhle erkennbar ist.

Es ist sicher von Interesse, zu verfolgen, in welcher Weise das Glykogen in der Lungenanlage wieder abnimmt. Ich kann nur die Angabe Creightons bestätigen, daß zu einer Zeit (und dies trifft namentlich nach der Geburt des Foetus zu), da Glykogen aus den Lungenalveolen ganz geschwunden ist, es noch im Bronchial-Epithel sich findet. Ich komme auf diese Verhältnisse nochmals bei Besprechung pathologischer Zustände der Lunge zurück.

Außer am Herzen und den Luftwegen habe ich an anderen intrathoracisch gelegenen Organen Glykogen nicht gefunden. Vor allem fehlt es in der Pleura, der Thymus und der Speiseröhre. Ich erwähne die Thymus absichtlich, da Creighton so eigentümliche Glykogenbefunde an ihr, besonders an ihren Gefäßen bei Katzenembryonen gemacht hat.

Unter allen Unterleibsorganen sei an erster Stelle die Leber erwähnt. Gerade an ihr läßt es sich wohl verstehen, daß so durchaus widersprechende Angaben über das Vorkommen von Glykogen in ihren Zellen von Autoren gemacht worden sind, die nicht systematische Untersuchungen des Organes in seinen verschiedenen Entwicklungsphasen vorgenommen haben. Für Maus und Ratte trifft sicher die bekannte Angabe Claude Bernard's zu, daß der Glykogengehalt der Leber mit der fortschreitenden Entwicklung des Foetus steigt, aber eine direkte, oder vielmehr eine umgekehrte Proportion zwischen Glykogengehalt der Leber und der Placenta besteht nicht. Im Gegenteil, das Maximum von Glykogenträgern innerhalb der Placenta fällt fast zusammen mit einer maximalen Steigerung des Glykogens in der Leber. Die Schwankungen im Glykogengehalt der Leber hängen vielmehr mit der stärkeren Differenzierung der Leberzellen und dem Zurücktreten der Blutbildungsvorgänge innerhalb der Leber zusammen. Glykogenhaltig ist allein die Leberzelle. Weder die Megakaryocyten, noch die Lymphocyten nehmen jemals nach meiner Erfahrung in der fötalen Leber die Glykogenfärbung an. Entsprechend der allmählichen vom Zentrum zur Peripherie fortschreitenden „Differenzierung" der eigentlichen Leberläppchen, findet man in gewissen Entwicklungsphasen das Zentrum des Organs stark glykogenhaltig, während an der Peripherie noch glykogenfreie Zonen verbleiben. Auch in dem Leberacinus selbst kann es sich ereignen, daß die den portalen Gefäßen anliegenden Leberzellen eher Glykogen erhalten, als jene, die um die Zentralvene sich gruppieren. Auffallend und sicher bedeutungsvoll ist die Erscheinung, daß mit der zunehmenden Glykogenablagerung in der Leber auch Glykogen frei in den Blutbahnen und zwar in

g r o ß e r M e n g e e r s c h e i n t. Es beschränkt sich diese Erscheinung durchaus nicht auf die Portalgefäße. Auch in der zentralen Vene wird das Glykogen sichtbar. Hierbei muß ich aber ausdrücklich hervorheben, daß an Schnitten, an denen die Eintrittsstelle der Pfortader in die Leber getroffen ist, man auf das schönste verfolgen kann, wie intravaskulär das Glykogen erst da erscheint, wo die interlobuläre Verästelung des Gefäßes beginnt. Auch mehrere Tage nach der Geburt ist die Leber an Glykogen überreich und noch immer ist das Glykogen außer in der Leberzelle auch in der Gefäßbahn der Leber nachweisbar. Ueber das Verhalten des Glykogens in der Leber gibt Taf. XII, Fig. 1 eine gute Vorstellung. Auf Einzelheiten, namentlich in dem morphologischen Verhalten des Glykogens innerhalb der Leberzellen gehe ich an dieser Stelle nicht ein.

Von sonstigen Unterleibsorganen erwähne ich nur noch ausführlicher die N i e r e. Meine Untersuchungen beziehen sich allerdings im wesentlichen auf spätere Stadien ihrer Entwicklung. Ich kann daher nur aussagen, daß ich Glykogen allein in den abführenden Harnkanälchen, vor allem aber in dem Epithel-Ueberzuge der Papillen des Nierenbeckens gefunden habe.

Ein Blick auf Taf. XIV, Fig. 1 u. 2 zeigt deutlich, wie das Epithel nach der Papillenspitze zu an Höhe zunimmt und wie dementsprechend die Menge des Glykogens sich vermehrt. Daß es sich hier um eine Resorption von Glykogen aus dem Nierenbecken handelt, geht wohl aus der eigentümlichen Lagerung des Glykogens innerhalb der Epithelzellen hervor.

Trotz eifrigsten Suchens habe ich i m g a n z e n D a r m t r a c t u s, d e r M i l z, d e m P a n k r e a s, d e n N e b e n n i e r e n G l y k o g e n n i c h t g e f u n d e n. Besonders muß das im Darm auffallen gegenüber den interessanten Angaben von C l a u d e B e r n a r d und besonders von C r e i g h t o n, der gerade allerdings für den Darm nachgewiesen hat, wie t r a n s i t o r i s c h das Auftreten von Glykogen in ihm ist, wie Glykogen bereits in den Dünndarmzotten entsprechend ihrer weiteren Entwicklung ganz geschwunden ist, während es in den unvollkommener entwickelten Dickdarmzotten noch reichlich enthalten ist. Sonderbarerweise konnte ich auch im ganz jungen Embryo mit primitiver Darmanlage Glykogen in derselben nicht nachweisen.

Die Verhältnisse im Knorpel zur Zeit seiner Ossifikation sind so häufig beschrieben worden, daß ich nur zu erwähnen brauche, wie meine Befunde völlig mit denen früherer Autoren sich decken. Desgleichen brauche ich kaum zu wiederholen, wie ganz besonders reich an Glykogen die Chorda sich zeigt. Ebenso kann ich die Angabe C r e i g h t o n s (S. 80) bestätigen, daß Knorpel, die als solche auch extrauterin verbleiben, glykogenfrei sind (septum narium, Kehlkopfknorpel etc.).

Leider habe ich an Foeten genauere Untersuchungen des Plexus choroideus nicht vorgenommen, was ich um so mehr bedauere, als C r e i g h t o n gerade für das Epithel des Plexus beim Katzenembryo einen reichen Glyko-

gengehalt (S. 15) hat feststellen können[1]). An dem Gehirn von ausgetragenen Tieren habe ich das Epithel des Plexus choroideus erfolglos auf Glykogen untersucht; bei graviden Tieren war der Befund der gleiche. Um so wichtiger erscheint es mir, zu erwähnen, daß ich ausnahmslos im Rückenmark und zwar am stärksten an seiner vorderen Kommissur Glykogen angetroffen habe. Bei genauerem Zusehen konnte man die ganze weiße Substanz bis zu ihrer Verschmelzung mit der grauen mit Glykogenkörnern fein bestäubt erkennen. Ich hebe diesen Befund ausdrücklich hervor, da besonders Claude Bernard und in neuerer Zeit Barfurth (S. 299) erwähnt: „Gehirn und Rückenmark der von mir untersuchten Embryonen von Schafen, Rehen, Meerschweinchen, Kaninchen, der Forelle und des Frosches waren glykogenfrei". Auf der anderen Seite sagt Barfurth (S. 299) von wirbellosen Tieren: „die eigentlich tätigen nervösen Elemente weisen nur unbedeutende Spuren von Glykogen auf, ihre bindegewebigen Hüllen spielen aber die Vorratskammern, in denen die Aufspeicherung erfolgt".

Speziell bei Maus und Ratte habe ich ganz besonders die Hüllen des Rückenmarks glykogenhaltig angetroffen. Ob die auch im Gehirn erwachsener Tiere nachzuweisenden roten Tropfen echtes Glykogen darstellen, möchte ich noch dahingestellt sein lassen.

Ich gehe endlich nicht näher auf den Glykogengehalt der Epidermis, der Haarscheiden, des Epithels jener Einsenkung der Mundbucht zu beiden Seiten des Zungengrundes ein. Dies sind alles Befunde, die von Barfurth, insbesondere von Creighton so ausführlich und sorgfältig beschrieben wurden, daß ich für die Verhältnisse an Maus- und Ratten-Embryonen nichts neues hinzuzufügen habe. Ich werde aber nicht verfehlen, bei der Beschreibung pathologischer Zustände hierauf zurückzukommen. Da der Glykogengehalt fötaler Keimdrüsen auf meine Veranlassung hin von anderer Seite bearbeitet wird, gehe ich hierauf nicht näher ein.

2. Fett-Nachweis.

Desgleichen will ich mich ganz kurz fassen über den Fettgehalt der von mir untersuchten fötalen Gewebe. Meine Befunde stimmen mit den bekannten von Aschoff und Hofbauer völlig überein. Die ausgedehnte „Fettinfiltration" des Herzmuskels, der quer gestreiften Muskel, der Leberzellen, des Nieren-Parenchyms habe ich für Mäuse- und Ratten-Embryonen vollauf bestätigen können, wobei besonders Sudanfärbungen vortrefflich klare Bilder ergaben.

Warum ich auf die Untersuchung der fötalen Organe ganz besondere Sorgfalt verwandt habe, soll später erörtert werden, wenn ich auf die merkwürdigen Beziehungen eingehe, welche zwischen den vom Foetus einerseits,

1) Inzwischen habe ich bei Untersuchungen an Neugeborenen in den Epithelien des Plexus choroideus Glykogen in großer Menge nachgewiesen.

pathologischen Neubildungsprozessen andererseits ausgelösten „nutritiven" und „formativen" Reizen bestehen. Es soll dann speziell die Rolle des Glykogens und des Fetts beim Aufbau neuer Gewebe erörtert werden. Hierbei wird sich auch die Gelegenheit ergeben, auf die eigentümliche Tätigkeit der Placenta einzugehen, scheint doch ihre Hauptfunktion darin zu gipfeln, daß sie vermöge ihrer fötalen Struktur-Elemente die mütterlichen Ernährungsstoffe für den Foetus derart assimilationsfähig macht, daß ihnen das „artfremde" genommen wird.

IV.

Histochemische Untersuchungen über das Peritoneum, insbesondere des Netzes.

Zum Verständnis der mannigfachen pathologischen Prozesse innerhalb der Abdominalhöhle, die nunmehr besprochen werden soll, hat die vitale Färbung ganz erheblich beigetragen. Ich habe schon im ersten Teil meiner Arbeit davon gesprochen, wie das Peritoneum bei Tieren, bei denen die Färbung „hochgetrieben" war, eine diffuse Blaufärbung gewinnt, welche auch die visceralen Ueberzüge der intraperitonealen Organe auszeichnet. Ich habe auch gleichfalls erwähnt, daß diese Blaufärbung von der Anwesenheit zahlreicher Zellmassen herrührt, deren Protoplasma den Farbstoff in seinen Granulis fixiert hat. Wie ungleichmäßig die Verteilung dieser Zellen an gleichen Organen sein kann, davon zeugt u. a. der Magen. Bei gelungener Färbung sieht man schon makroskopisch eine scharfe Linie den schwach gefärbten cardialen „muskulären" Abschnitt von dem tiefblau gefärbten „glandulären" Pylorusteil abgrenzen. Untersucht man diese Trennungslinie an mikroskopischen Schnitten, so findet man in ihrem Bereiche eine dichte Anhäufung granulärer Zellen mit vital gefärbtem Protoplasma, die gegen den Pylorus zu an Zahl zunehmen, während sie gegen die Cardia zu nur schwach vertreten sind. Aber auch die Untersuchung der Peritoneal-Flüssigkeit, ganz besonders nach peritonealen Reizen verschiedenster Art, läßt innerhalb derselben vital gefärbte Granulazellen erkennen, die in jeder Beziehung mit den intraperitoneal gelegenen übereinstimmen. Vor allem aber wurde die fundamentale Tatsache festgestellt, daß diese vital gefärbten Zellen phagocytäre Eigenschaften ausüben, nicht allein bei der Aufnahme von Fremdkörpern in feinster Verteilung (chinesische Tusche, Carmin etc.), sondern vor allem auch bei der Phagocytose von artfremden Zellen z. B. von Erythrocyten. Es handelt sich also bei ihnen um Makrophagen peritonealer Herkunft.

Schon diese ersten Befunde mußten uns veranlassen, das Peritoneum einer besonders sorgfältigen Untersuchung zu unterziehen, wobei es darauf ankam, zunächst das Verhalten des Bauchfelles gegenüber der vitalen Färbung unter physiologischen Bedingungen kennen zu lernen. Um

diese Untersuchung nach Möglichkeit einwandsfrei zu gestalten, haben wir solche Abschnitte des Peritoneums gewählt, an denen das Peritoneum in möglichst dünn ausgebreiteten Flächen zugänglich ist. Als solche Flächen haben wir in erster Linie das große Netz, die Mesenterien und einzelne Ligamente, so das Ligamentum gastro-lienale gewählt. Ich möchte gleich hervorheben, daß für derartige Studien es belangreich ist, nach dem Vorgehen von Renaut und seinen Schülern so zu verfahren, daß man Tiere in möglichst verschiedenen Altersstufen wählt, um genügende Vergleichspunkte etwa zwischen dem Netz eines neugeborenen und eines erwachsenen Tieres zu gewinnen. Ich bin den Vorschriften Renaut's um so lieber gefolgt, als er bekanntlich bisher die ausgedehntesten Versuche zur „supravitalen Färbung" des Netzes angestellt hat.

Was nun unsere Technik anbelangt, so haben wir Tiere, bei denen die vitale Färbung „hochgetrieben" war, sei es durch subkutane, sei es durch intraperitoneale Farbstoffinjektionen, vom schlagenden Herzen aus mit Formol injicierten. Nach erfolgter Injektion wurde die Unterleibshöhle eröffnet. Das Netz, beziehentlich der Darm mit seinem Mesenterium oder das Ligamentum gastro lineale sind dann behutsam in der Fixationsflüssigkeit entfaltet auf eine harte Unterlage aufgespießt worden, ähnlich wie Maximow über das Ende einer Reagierröhre die Aufspannung des Netzes empfohlen hat. Erst nach gelungener Fixation sind dann die betreffenden Peritonealflächen aus ihren Verbindungen ausgelöst, auf großen breiten Objektträgern ausgebreitet worden und wie im ersten Teil genauer beschrieben, mit Alaun-Carmin nachgefärbt worden. Wir haben auf diesem Wege, besonders von ausgewachsenen Ratten, große bis 8 cm lange und 5 cm breite Präparate erhalten, die, was Gleichmäßigkeit der ausgebreiteten Peritonealmembran und Pracht der Färbung betrifft, nichts zu wünschen übrig ließen.

Das ganze mikroskopische Bild wird beherrscht von den breiten Gefäßen arterieller und venöser Art, die vermöge ihrer dichotomischen Verästelung die bekannte Felderung des Netzes, beziehentlich des Mesenteriums erzeugen und dabei gleichsam den gefäßreichen Rahmen für die gefäßarmen, ja selbst gefäßlosen Peritoneal-Abschnitte liefern. Allemal ist dieses „Gefäß-Skelett" von einem weiten Mantel lebhaft blau gefärbten Gewebes eingehüllt, welches aus zahllosen Zellen sich zusammensetzt, die das vital gefärbte granuläre Aussehen jener Zellen besitzen, die ich früher mit dem indifferenten Namen von „Pyrrolzellen" belegt habe. Die Anordnung dieser Zellen in der unmittelbaren Umgebung der Gefäße, in dem, die Gefäßscheiden trennenden lockeren Gewebe, war eine so regellose, daß schon hierdurch die Vermutung unwahrscheinlich gemacht wurde, es könnten die Zellen in präformierten Räumen, etwa in perivaskulären Lymphscheiden gelegen sein. In weiterer Entfernung von den großen Gefäßstämmen und ihren Aesten (dies trifft insbesondere für das Mesenterium zu) nimmt die Zahl der vital gefärbten Elemente mehr und mehr ab, sodaß man sie in den gefäßlosen Abschnitten

nur ganz vereinzelt antrifft. Hier ändert sich aber auch der morphologische Charakter der Zellen. Sind sie in der Umgebung der Gefäße von runder Form, dicht granuliertem tief gefärbten Protoplasma und schwach tingiertem Kerne, so erscheinen sie in gefäßarmen Teilen des Peritoneums polymorph, auch spindelförmig und elliptisch, entweder frei oder miteinander anastomosierend. Dabei kann das Protoplasma ganz homogen von leicht bläulichem Schimmer und mit vereinzelten vital gefärbten Granulis erscheinen, oder aber man findet die Zellen ganz ungefärbt mit lebhaft rot gefärbten dichten Kernen und anscheinend ,,strukturlosem" Protoplasmaleib.

Ich möchte schon von diesen Mesenteriumbildern erwähnen, daß ich an ganz dünn ausgebreiteten Membranen den Eindruck gewonnen habe, als ob man die vital gefärbten Peritonealzellen doch scharf unterscheiden kann von den ,,Endothelzellen", die einen erheblich größeren, schwächer gefärbten Kern besitzen und einen von der vitalen Färbung gänzlich unberührten Protoplasmaleib.

Wie ganz anders gestaltet sich das mikroskopische Bild des Netzes. Hier gibt es zu unterscheiden zwischen Präparaten, die von jüngeren und von älteren Tieren erhalten wurden. Je jünger das Tier, um so zahlreicher trifft man blau gefärbte Zellinseln auch in den ,,gefäßlosen" Maschen, während bei älteren Tieren solche Zellinseln fast ausschließlich im Verlaufe der Gefäßstämme angetroffen werden. Gerade hier aber ist das Verhalten dieser vital gefärbten Zellinseln ein besonders charakteristisches. Man könnte sie am passendsten mit den Weinbeeren vergleichen, die an den Stielen und Stengelchen der reifen Traube hängen. Ich brauche kaum zu erwähnen, daß wir in den vital gefärbten Zellinseln die tâches laiteuses von Ranvier vor uns haben, die Renaut in solche primärer und sekundärer Art geschieden hat, je nachdem sie in Verbindung mit Gefäßen stehen, oder aber in Gewebspartien des Netzes liegen, die gefäßlos sind. Ohne auf Einzelheiten mich einzulassen, möchte ich nur erwähnen, daß beim neugeborenen Tier das Netz von einem ungemein dichten Plexus feinster Kapillaren durchsetzt ist, welches mit der weiteren Entwicklung des Tieres sich mehr und mehr zurückbildet. Aus dem primitiven transitorischen Gefäßplexus bildet sich der sekundäre, dauernde heraus. Da nun die tâches laiteuses mit Vorliebe sich an Gefäße anschließen, so wird es erklärlich, daß sie nach der Rückbildung des Kapillarnetzes in gefäßarmen, beziehentlich gefäßlosen Bezirken des Omentums zurückbleiben.

Woraus bestehen nun die tâches laiteuses? Bekanntlich hat Ranvier angegeben, daß in denselben zweierlei Formen von Lymphocyten sich befinden. Die große unter ihnen mit amöboider Bewegung begabt, sollte in ihrem Protoplasma Glykogen beherbergen, während die seßhaften kleinen Granula in ihrem Innern enthalten sollten, die bei den verschiedenen Tinctionsverfahren spezifisch sich verhalten sollten. Außer diesen Lymphocyten finden sich in den tâches laiteuses nach Ranvier Bindegewebszellen

zahlreicher und stärker verästelt, als in den übrigen Partien des Netzes.

Renaut, François u. A. haben entgegen Ranvier behauptet, daß die Zellen der tâches laiteuses keine Lymphocyten, vielmehr Bindegewebszellen besonderer Art seien. Bei Anwendung der supravitalen Neutralrotfärbung werden in ihrem Protoplasmaleib „Sekret Granula" sichtbar, die die Zellkomponenten der tâches laiteuses zu „cellules rhagiocrines" stempeln. Auf die Genese dieser Cellules rhagiocrines und ihre Teilnahme an der Bildung der tâches laiteuses komme ich zurück, wenn ich auf die Ansichten Renaut's über ihre Verteilung im Netz und ihre physiologische Bedeutung näher eingehe. Hinzufügen möchte ich nur, daß Renaut schon darauf aufmerksam gemacht hat, wie diese Zellen unter dem Einflusse von Osmiumsäure einen leichten „Rauchton", etwa dem der chinesischen Tusche gleichend, annehmen und vor allem wie in gefäßlosen Netzabschnitten dieser auf Fettgehalt deutende Befund so zunimmt, daß schließlich deutliche Fetttropfen im Protoplasma dieser Zellen zur Entwicklung gelangen. Aus der „sekundären" tâche lauteuse wird eine Insel von Fettzellen. Zusammenfassend erklärt Renaut: „Les cellules érythrophiles (später von ihm rhagiocrines genannt) éléments spéciaux, pour ne pas dire spécifiques, des tâches laiteuses vascularisées ou non, forment une espèce cellulaire dinstincte tout à la fois et des cellules lymphatiques (leucocytes des divers ordres) et des cellules ordinaires du tissu conjonctif".

Welcher besonderen Art sind nun diese Zellen, die die tâches laiteuses in der Hauptsache zusammensetzen? Vermöge der in ihnen enthaltenen Granula versehen diese Zellen, die außer in den tâches laiteuses aller untersuchten Säugetiere im ganzen übrigen Netze, wie überhaupt in allen serösen Häuten im wachsenden und ausgewachsenen Bindegewebe verschiedenster Gattung vorkommen, eine „glanduläre" Tätigkeit. Sie besitzen aber auch amöboide Beweglichkeit und haben ausgesprochene phagocytäre Eigenschaften. Ihnen ist es zu verdanken, wenn Renaut (S. 14) schließt: „Le tissu conjonctif diffus a la signification d'une glande à sécrétion interne, la plus vaste certainement de l'organisme, puisqu'elle se poursuit dans tout les espaces du tissu conjonctif, soit interorganiques, soit disposée sous forme de séreuses pleuro-péritonéale, neurale, articulaires et tendineuses. Dans tout le domaine de l'activité sécrétoire propre aux cellules connectives, ces dernières exercent également cette action de défense ou de remaniement qui s'exprime par les actes phagocytaires, poussée lorsqu'il le faut jusqu'à la destruction des éléments cellulaires inutiles ou superflus appartenant à leur propre race."

Ursprünglich aus einem Lymphocyt hervorgegangen, soll nach Renaut dieses cellule rhagiocrine die Lymph- resp. Blutgefäße verlassen, um sekundär in die serösen Höhlen einzutreten, von denen aus sie weiter in die serösen Häute wandern, um speziell im Netz nach Durchtritt durch die Endothellücken in größerer Menge sich zu tâches laiteuses anzusammeln. Aus der jungen cellule rhagiocrine, die sich scharf von den Endothelzellen

unterscheiden soll, werden später die freien Bindegewebszellen des Netzes. Sobald diese seßhaft werden und speziell durch Protoplasmaausläufer netzartig miteinander in organische Verbindung getreten sind, verlieren sie ihre „glanduläre" Tätigkeit. Nur durch ein Irritament im weitesten Sinne des Wortes gedacht, können diese zur Ruhe verdammten cellules rhagiocrines, ebenso wie die Endothelzellen zu erneuter glandulärer Tätigkeit erweckt werden. Sie reagieren auf den Reiz — in den Worten Renaut's (S. 72) wie „Les touches d'un clavier longtemps silencieux et qui à la moindre impression du doigt donnent leur note".

Ebenso wie das strömende Blut nicht als die Quelle der cellule rhagiocrine betrachtet werden darf, nehmen auch die Blutgefäße keinen aktiven Anteil an der Ausbreitung der Zellen. Renaut und Dubreuil behaupten sogar (S. 555): „les cellules rhaciocrines n'arrivent pas, en règle, par la voie vasculaire au tissu conjonctif, mais bien par la voie cavitaire (pleuro-péritonéale par exemple) ou interstitielle".

In kurzem zusammengefaßt sind nach Renaut und seinen Schülern die cellules rhaciocrines und ihre Derivate die wichtigsten Bestandteile der tâches laiteuses. Sie liefern das Gros der freien und fixen Bindegewebszellen des Netzes, sie bilden endlich das Hauptkontingent jener freien Elemente der serösen Höhlen, welche in Transudaten und Exsudaten so hervorragend phagocytisch tätig sind.

Im wesentlichen werden diese Anschauungen auch von Schott vertreten, der unter der Leitung von Weidenreich wichtige experimentelle Untersuchungen über Herkunft und Funktion der Zellen der serösen Höhlen und der sogenannten Macrophagen angestellt hat. Da Schott eine so sorgfältige Zusammenstellung der einschlägigen Literatur gibt und auch die Meinungsdifferenzen der einzelnen Autoren so erschöpfend im Lichte der neuen von ihm ermittelten Tatsachen behandelt, so verzichte ich auf Wiederholungen und zwar um so lieber, als ich im wesentlichen für Ratte und Maus die Angaben von Schott durchaus bestätigen kann. Seine Ergebnisse gipfeln in dem Ausspruch von Dominici (S. 197) „en un mot cellules endothéliales, cellules connectives, macrophages de Metschnikoff sont des modalités d'une même espèce cellulaire, la cellule conjonctif" (S. 196): „Es nehmen also die zelligen Elemente des Netzes auf phagocytärem Wege sowohl Partikel der schädigenden Substanz, wie auch die durch den Entzündungsreiz angelockten Leukocyten in sich auf". „Die Netzzellen sind imstande, freie phagocytäre Elemente durch Abrundung, Isolierung und Loslösung aus dem Zellverbande aus sich hervorgehen zu lassen." „Bei diesen Vorgängen sind sämtliche Zellelemente des Netzes beteiligt, eine Differenzierung in Deckzellen in Fibroblasten läßt sich bei den entzündlichen Veränderungen ebensowenig durchführen, wie bei dem rein morphologischen Betrachten des Normalnetzes, oder bei den reparatorischen Vorgängen nach Ablauf der Entzündung." „Die Macrophagen sind ursprüng-

lich freie Elemente des Netzes, oder der Serosa." „Die Identität der in freiem Zustande in Bauchhöhlenexsudaten schon oft beschriebenen Macrophagen mit den Netzzellen läßt sich durch die weitgehende morphologische und funktionelle Aehnlichkeit beider Erscheinungsformen nachweisen." „Endlich werden auch normalerweise die großen aufgetürmten kompaktkernigen Zellen der serösen Flüssigkeiten aus den Elementen des Netzes, beziehentlich der Serosa gebildet; sie sind durchaus lebens- und funktionsfähige Elemente."

Da, wie wir bald sehen werden, die tâches laiteuses nach meinem Befunde für die Ursprungsstätten dieser für die normalen und pathologischen Prozesse in der Bauchhöhle so überaus wichtigen Macrophagen in ihren mannigfaltigen Erscheinungsformen gelten müssen, so möge noch kurz die Ansicht Schott's über die tâches laiteuses erwähnt werden (S. 203). „Es kommen ja allerdings auch in jedem Netz mehr oder weniger reichlich Lymphocyten vor, die unter Umständen typische Haufen (tâches laiteuses) bilden; diese Elemente können sich gleichfalls in Macrophagen umwandeln. Sicher beteiligen sich auch sowohl emigrierte wie autochthon im Netze vorhandene Lymphocyten an der Bildung der Macrophagen, allein man sieht diese auch an Stellen vor sich gehen, die in weiter Entfernung von jedem Gefäß liegen und auch keinerlei Lymphocytenhaufen enthalten."

Damit kommt Schott wie Renaut zu dem Ergebnis (S. 208), „daß die großen ungranulierten Zellen der serösen Höhlen auch mit den großen Formen der Lymphocyten, wie wir sie in Lymphe und Blut finden, identifiziert werden müssen; sie sind gleichfalls als Lymphocyten zu betrachten". Kein Wunder daher, daß Schott den Ausspruch Weidenreich's billigt, „das Netz ist ein in der Fläche entfalteter lymphoider Apparat. Die Retikulum- und die Endothelzellen sind eben nicht anders aufzufassen, als die gleichen Bildungen der Lymphknoten, sowohl im eigentlichen lymphoiden Gewebe wie in den Lymphdrüsen."

Dementsprechend vermag die tâche laiteuse des Netzes neben den großen Lymphocyten auch die kleine Form zu liefern. Wenngleich Macrophagen in der Hauptsache dort gebildet werden, so fehlen doch nicht Microphagen. Entgegen Maximow nehmen endlich Schott ebenso wie Renaut u. A. (S. 2) an, „daß die embryonal besonders ausgebildete Befähigung der sessilen Bindegewebselemente zur Lieferung freier, lymphocytärer Zellen auch beim erwachsenen Organismus niemals vollständig erlischt. Jedenfalls gehört das Netz zu den Organen, in denen der Prozeß dauernd beobachtet werden kann."

Nach dieser Abschweifung in die neueste Literatur über die Zellelemente der serösen Höhlen, ihre Herkunft und genetischen Zusammenhang, kehre ich zur Beschreibung meiner eigenen Präparate zurück. Ich war dabei stehen geblieben, jene vital gefärbten Zellinseln im Netze zu schildern, die bei ausgewachsenen Tieren wie Weinbeeren an den Gefäßstämmchen aufgehängt

zu sein scheinen. Ich erwähnte schon, wie die in gefäßlosen Abschnitten des Netzes vorhandenen, gleich sich verhaltenden Zellansammlungen allmählich sich auflösen und ihre vital gefärbten Elemente gleichsam auf ihre weitere Umgebung verteilen. Für die Netz-„Funktion" beim erwachsenen Tiere spielen diese „sekundären tâches laiteuses" im gefäßlosen Netzgewebe keine aktive Rolle, um so aktiver sind die „primären tâches laiteuses", die den Zusammenhang mit Gefäßen wahren, tätig. Nichts könnte vielgestaltiger sein, als das Bild dieser tâches laiteuses unter den mannigfachsten normalen und pathologischen Zuständen. Zuweilen gleichen sie vollkommen kleinen „Sekundär-Knötchen" mit wohl differenzierter Innen- und Außenzone. Ungleich den Keimzentren der Lymphdrüsen liegen aber die kleineren Zellelemente zentral, die großen peripherwärts; vital färbt sich allein die Außenzone. Hierbei verhalten sich die einzelnen Zellen sehr verschieden. Bei einigen unter ihnen findet man das Protoplasma dicht angefüllt mit vital gefärbten Granulis, bei anderen zeigen sich nur spärliche Granula neben mehr homogenem, gleichmäßig bläulich tingiertem Protoplasma. Wieder bei anderen ist die vitale Färbung nur angedeutet. Also schon in diesen tâches laiteuses finden wir alle jene Uebergänge von stark vital gefärbten Zellen gleichen sonstigen morphologischen Verhaltens zu farblosen Elementen, die uns bereits im Mesenterium begegnet sind. Je nach dem „funktionellen Zustande" der tâches laiteuses ist der vital gefärbte Abschnitt derselben stärker oder schwächer ausgebildet, tritt derselbe also mehr oder weniger gegenüber dem ungefärbten Zentrum hervor. Unwillkürlich werden wir wieder an die Verhältnisse des Keimzentrums erinnert, das bekanntlich auch in seiner Größe je nach seinen funktionellen Leistungen variiert. Außer einem bindegewebigen Gerüst, dessen einzelne Bauglieder ein vital gefärbtes Protoplasma enthalten, fehlen in den tâches laiteuses andere als die bereits geschilderten Zellen.

Solche tâches laiteuses werden nun von einem oder auch von mehreren Blutgefäßchen durchzogen. Während in der Regel eine tâche laiteuse wie ein Endkolben dem Gefäßästchen aufsitzt, sieht man auch solche, die lediglich wie eine umschriebene Protuberanz der zentral gelegenen Gefäßwand aufliegen. Vermittelst der vitalen Färbung kann man nun ganz eindeutig feststellen, daß die zahlreichen vital gefärbten granulären Zellen, die an den Gefäßhüllen, aber auch in weiterer Entfernung von denselben im Gewebe des Netzes gelegen sind, in jeder Beziehung übereinstimmen mit jenen Zellen der tâches laiteuses, die ihrer Peripherie angehören und eine lebhafte vitale Färbung ihrer Protoplasma-Granula annehmen. Ich kann nur abermals hervorheben, daß auch eine vollständige Uebereinstimmung dieser Zellen besteht mit den frei in der Bauchhöhle anzutreffenden, vital gefärbten Elementen, von denen ich bereits erwähnte, daß sie auch im vital gefärbten Gewande eine hervorragende phagocytäre Tätigkeit auszuüben imstande sind.

Es ist also die vital gefärbte granuläre Zelle, die frei im Gewebe des Netzes gelegen ist, mit und ohne Zusammenhang mit den Gefäßen desselben, die ferner den Grundstock der zahllosen tâches laiteuses „primärer" oder „sekundärer" Natur bildet, welche das mikroskopische Bild des Netzes derart beherrscht, daß man ihr schon bei Betrachtung normaler Netzbilder eine ungemein wichtige Funktion zuerkennen muß, eine Funktion, die sich im übrigen schon darin ausspricht, daß die Zelle bei ihrem freien Aufenthalte in der Bauchhöhle eine so ausgesprochene Phagocytose auszuüben befähigt ist.

Wenn ich auch den genetischen Zusammenhang dieser vital gefärbten Zellen mit den Bindegewebselementen des Netzes durchaus zuzugeben bereit bin, so hat doch das sorgfältige Studium meiner zum Teil außerordentlich gelungenen Präparate mich davon überzeugt, daß zwischen ihr und den großkernigen Endothelzellen ein wesentlicher Unterschied besteht, der besonders deutlich da hervortritt, wo die für gewöhnlich vital gefärbte Zelle eine vitale Färbung nicht erhalten hat. Hier sind Gestalt der Zelle, ihr Kern so verschieden von denjenigen der angrenzenden Endothelzellen, daß ich es nicht wagen möchte, die beiden Gebilde für gleichartig zu erkennen. Ganz markant ist aber der Unterschied bei pathologischen Verhältnissen, auf die ich bald einzugehen haben werde.

Es kann nach Maßgabe meiner ganzen Beobachtungen und der völlig eindeutigen klaren Bilder, die die vitale Färbung liefert, keinem Zweifel unterliegen, daß die primäre Bildungsstätte der vital gefärbten granulären Zellen in den tâches laiteuses zu finden ist. Diese Zelle wandert nicht, wie Renaut behauptet, aus der serösen Höhle in das Netz, um hier tâches laiteuses aufzubauen, die Wanderung ist vielmehr eine umgekehrte. Die Zelle entsteht in den tâches laiteuses, wandert sekundär in das Bindegewebe des Netzes und durch dessen Lymphgefäße in die seröse Höhle, von wo sie auf dem Wege des Ductus thoracicus in die Blutbahn zu gelangen imstande ist. (Schott S. 208.) Daß solche vital gefärbten Zellen auch an solchen Netzbezirken in größerer Menge vorkommen können, wo einerseits Gefäße, andererseits auch tâches laiteuses fehlen, darf uns an unserer Erklärung über ihre Herkunft nicht irre machen, wissen wir doch, daß tâches laiteuses „sekundär" in gefäßlosen Netzterritorien durch Atrophie präformierter Gefäße sich finden können, wissen wir aber auch, daß derartige tâches laiteuses sich gerade hier auflösen können, unter Verteilung ihrer gefärbten Zellen in die „gefäßlose" Umgebung.

Diese ganze Frage erscheint mir von prinzipieller Bedeutung nicht allein für das Netz und die serösen Höhlen, sondern auch für das Bindegewebe im allgemeinen, wie meine pathologischen Beiträge gleich ergeben werden.

Zuvor sei aber noch unserer heutigen Auffassung über die physiologische Bedeutung des Netzes im allgemeinen gedacht. Ich kann auch hier die rein literarische Seite der Frage mit wenigen Worten erschöpfen, indem ich auf

die ausführliche Literatur-Uebersicht hinweise, die Rose in seiner Dissertation über das Verhalten des großen Netzes nach intraperitonealen Injektionen körniger Stoffe gegeben hat. Auch ich beschränke mich im folgenden im wesentlichen darauf, nur diejenigen Funktionen des Netzes zu prüfen und zu erörtern, welche bei der Resorption intraperitoneal eingebrachter fester und flüssiger Substanzen in Frage kommen.

V.

Ueber das Schicksal intraperitoneal injicierter Substanzen.

Zur Feststellung dieser besonderen Funktionen hat in jüngster Zeit Heger einen außerordentlich wichtigen experimentellen Beitrag geliefert. Vornehmlich bei Hunden und Meerschweinchen hat er Injektionen der verschiedensten sterilen Substanzen in Aufschwemmungen (Tusche, Carmin, Wismut, Zinnober etc.) intraperitoneal vorgenommen und das Netz dieser Tiere in verschieden langen Zwischenräumen nach der Injektion genauer untersucht. Die eingeführten Partikelchen fand er schon am zweiten Tage nach der Injektion vornehmlich im Netz und zwar entsprechend den im Netze verlaufenden Lymphgefäßen. Abgesehen von polynukleären Zellen waren bei der Fortschaffung des eingebrachten Materials Macrophagen beteiligt, die nach Heger's Ansicht von Bindegewebszellen, aber auch von Endothelzellen des Netzes abstammten. Im weiteren Verlaufe seiner Untersuchungen konnte aber Heger beobachten, daß außer im Omentum majus die injicierten Patrikel nach einiger Zeit in das Ligamentum gastro hepaticum und in den linken Leberlappen gelangten. Er hat daraus geschlossen, daß das Netz (Rose S. 19) ein lymphoides Organ darstelle, dessen Lymphgefäße ihre Lymphe durch die Lymphbahn der Magenwand, durch das Ligamentum hepato-gastricum zum linken Leberlappen führen, hier soll die letzte Endstätte aller Stoffe sein, die in die freie Bauchhöhle gebracht werden.

Aehnliche Resultate wie Heger hat eine Reihe von Autoren bei intraperitonealer Injektion körniger Substanzen erzielt, was ihre zeitliche und dauernde Ablagerung im Netz anbetrifft. Ich erinnere nur u. a. an die Experimente von Marchand, Durham, Dubreuil, Renaut, Schott u. A. Auch Rose hat bei seinen Versuchen im wesentlichen das gleiche wie Heger gesehen. Rose hat seine Tiere bis ein halbes Jahr nach der Injektion beobachtet. Schon nach wenigen Stunden fand sich der größte Teil der injicierten Stoffe in dem Netz. Aber ein Zusammenhang dieser Partikel mit Lymphbahnen des Netzes, oder des Zwerchfells hat Rose nicht feststellen können. Weder die Leukocyten, noch die „Zellen der tâches laiteuses von Ranvier“ (welche ?) sollen bei der Aufnahme der injicierten Körper beteiligt sein. Fast ausschließlich geschieht die Aufspeicherung der-

selben durch „Endothelzellen", so daß bei der Prüfung des Netzes etwa ein halbes Jahr nach Beginn des Experimentes nur die „Endothelzellen" mit dem Fremdkörper beladen im Netz angetroffen wurden. Sonderbarerweise führt Rose aus (S. 29): „Für die mit Phagocytose beschäftigten Zellen tritt reichlicher Ersatz ein durch die Produktion von Leukocyten (!?) in den tâches laiteuses und durch die Mitose der Endothelzellen". Obwohl schon eine Stunde nach der Injektion im Ductus thoracicus Zinnoberkörnchen sowohl frei als auch „in großen mononukleären und polynukleären Leukocyten" gelegen zu finden waren, so hat Rose in der Leber, insbesondere im linken Leberlappen, nie Zinnober- oder Tuschekörnchen auch bei genauer mikroskopischer Untersuchung des Organes beobachtet. Leider erwähnt er das Ergebnis seiner mikroskopischen Untersuchungen an Milz und retroperitonealen Drüsen nicht, von denen er angibt, daß zuweilen an ihnen Partikelchen sich fanden, die nicht abzuspülen waren.

Entgegen den Angaben von Rose haben aber Dubreuil und Duyon, die mit der intraperitonealen Injektion fein pulverisierten Leberbreies experimentiert haben, nachweisen können, daß außer im Netz die Leberpartikelchen durch rhagiocrine Zellen bis in das hintere Mediastinum, ja bis zur Thoraxapertur verschleppt wurden. Vor allem aber macht Renaut bei Besprechung seiner wichtigen Untersuchungen über die intraperitonealen Injektionen von Tuberkelbazillen die Angabe, daß im vierten Stadium nach der Injektion (zweiter bis sechster Tag post injectionem) die tuberkulöse Infektion bereits außerhalb der Peritonealhöhle sensu strictiori fortgeschritten sei (S. 44): „Le bacille envahit le foie et la rate, où l'on trouve maintenant un nombre variable de follicules tuberculeux".

Ich habe in ausgedehntem Maße Versuche wie die oben beschriebenen vorgenommen, um vor allem festzustellen, welche neuen Aufschlüsse durch die Anwendung der vitalen Färbung über das Schicksal intraperitoneal injicierter Körper zu erzielen seien. Die Versuchstiere sind meistens während der Dauer des Experimentes vital gefärbt worden, an einzelnen ist die vitale Färbung dem Beginn des Versuches vorangeschickt worden, wobei ich bemerken möchte, daß zur Erzielung sicherer Ergebnisse die „Hochtreibung" der Färbung angestrebt werden sollte. Selbstverständlich sind auch viele Kontrollen an „ungefärbten" Tieren vorgenommen worden.

Um nun die Reaktionen des Bauchfells resp. des Netzes unter möglichst mannigfaltigen Verhältnissen kennen zu lernen, habe ich zur Injektion folgende Substanzen gewählt:

1. steriles Olivenöl,
2. chinesische Tusche,
3. Terpentinöl, welches derart appliziert wurde, daß sterile feine Hollundermarkstückchen einige Tage in Terpentinöl getränkt gehalten und dann durch eine kleine Incision besonders in die Bauchhöhle geschoben wurde;
4. Carmin, auf das feinste pulverförmig in Kochsalzlösung verrieben;

5. Tuberkelbacillen und zwar:
   a) aus Kulturen von Hühnertuberkulose,
   b) von Rindertuberkulose.

1. Olivenöl. Am wenigsten ist über das Olivenöl zu sagen, das sehr langsam zur Resorption gelangt, ohne daß am Peritoneum oder den peritonealen Organen etwas besonderes zu bemerken wäre.

2. Chinesische Tusche. Aber schon bei der Anwendung der chinesischen Tusche lernen wir die sonderbare Erscheinung kennen, daß bereits nach 1—2 Stunden fast die gesamte Menge der eingeführten Flüssigkeit aus der Bauchhöhle geschwunden sein kann. Untersucht man vor allem die Leber, so findet man gleichmäßig über das ganze Organ verteilt die chinesische Tusche und zwar ausschließlich in den vital gefärbten Granulis der Kupffer'schen Zellen. Nur wenig sind die Granula von der schwarzen Farbmasse überdeckt, dieselbe scheint im wesentlichen die peripheren Plasmaschichten der Sternzellen, vor allem ihre fingerförmigen Fortsätze zu treffen, welche mit denen benachbarter Zellen anastomosierend die Leberzellen wie mit einem feinen schwarzen Ring zu umgeben scheinen. Ueber das weitere Schicksal der chinesischen Tusche konnte ich nichts eruieren, da die Tiere bei allgemeiner Schwarzfärbung unter heftigen Krämpfen zugrunde gingen. Hinzufügen möchte ich nur, daß bei subkutaner Injektion chinesischer Tusche auch eine allgemeine Verbreitung des Farbstoffes intravaskulär vorkam, daß aber, trotzdem die Tiere mehrere Stunden die Injektion überlebten, die Leber, speziell die Kupffer'schen Sternzellen unverändert blieben.

3. Terpentin. Die mit Terpentin getränkten Hollundermarkstückchen stellen ein ungemein starkes Reizmittel für das Bauchfell dar. Dessen ungeachtet habe ich bei vorsichtiger Applikation Tiere mehrere Wochen nach dem Eingriff am Leben erhalten können. Dann heilt das Hollundermarkstückchen ein. Es wird allseits von einer dichten Pseudomembran umhüllt, welche benachbarte Darmschlingen zur Verwachsung miteinander bringt.

Bei Beschreibung der gewonnenen Präparate müssen wir die Veränderungen der unmittelbaren Umgebung des Fremdkörpers unterscheiden von denjenigen der weiteren Umgebung. Der lokale Reiz ist ein ungemein heftiger und gibt sich außer durch starke Hyperämie durch den massenhaften Austritt von polynukleären Leukocyten zu erkennen, welche die „gefäßarmen“ Maschen des Netzes und des Mesenteriums in dichter Menge erfüllen. Solche Züge von Leukocyten lassen sich auch durch die ganze Bauchnarbe bis in das Unterhaut-Zellgewebe verfolgen. Aber neben den Leukocyten zeigen sich massenhaft vital gefärbte Zellen jenes Charakters, die ich bereits ausführlich geschildert habe. Dieselben liegen innig mit den polynukleären

Leukocyten vereinigt, aber auch zu Haufen und Häufchen gruppiert, wobei anscheinend ein starker Zerfall derselben erfolgt. Hierbei werden Farbstoffpartikelchen frei, die von phagocytierenden Leukocyten aufgenommen werden. Je weiter von der Einkapselungsstelle des Fremdkörpers entfernt, um so mehr nimmt die Zahl der polynukleären Leukocyten ab. Auch in Fällen, in denen nur eine geringe Menge Terpentins zur Anwendung kam, geht die „Reinigung" des Netzes von Leukocyten rasch von statten. Um so stärker ist aber die Reaktion, die an den vital gefärbten Granulazellen bemerkbar wird. Die tâches laiteuses, ganz besonders jene, die weinbeerartig an Gefäßstämmen hängen, wandeln sich in dichte blaue Flecke um, an denen nur schwer die einzelnen farbstoffbeladenen Zellen kenntlich sind. Die eintretenden und durchziehenden Blutgefäße sind so dicht von den Granulazellen eingehüllt, daß man an Schrägschnitten, an denen das Gefäßlumen nur spaltförmig bleibt, leicht vermuten könnte, das Gefäß selbst sei mit Granulazellen voll gepfropft. Der Reichtum an Granulazellen findet sich auch in der Umgebung von Gefäßen an Stellen, wo zirkumskripte tâches laiteuses fehlen; Granulazellen liegen dann zu beiden Seiten der Arterien und Venenstämme, wie ein blaugefärbter Mantel, der sie einhüllt (Taf. XVI. Fig. 1).

Ebenso auffallend aber ist das Bild an den gefäßarmen resp. gefäßlosen Netzabschnitten. Dieselben enthalten in größter Menge und verschiedenster Ausdehnung blaue Flecke „sekundäre" tâches laiteuses, deren blaugefärbtes Zentrum von großen, zuweilen nur schwach gefärbten Zellen umgeben sind. Alle Grade der vitalen Färbung sind an diesen „sekundären" tâches laiteuses zu erkennen. Da wo die Färbung nur angedeutet ist, fehlen auch der Zelle Granula. Man gewinnt unwillkürlich den Eindruck, als ob von solchen „sekundären" tâches laiteuses aus die Granulazellen in die zell- und gefäßarmen Distrikte auswandern, wo sie in einzelnen Exemplaren liegen bleibend sich von der ungefärbten Unterlage besonders scharf abheben. Gerade an solchen Stellen dürfte kein Beobachter einen Augenblick im Zweifel darüber sein, daß diese Zellelemente von den Endothelzellen scharf zu trennen sind, schon der Differenz in der Größe und Färbbarkeit der Kerne wegen.

Der durch das Terpentin ausgelöste Reiz beschränkt sich nicht allein auf das Netz. Auch das Mesenterium sowie die parietale Serosa zeigen eine der vorhin beschriebenen analoge Veränderung. Ganz besonders hochgradig sind die retroperitonealen Lymphdrüsen beteilt. Dieselben sehen bei schwacher Vergrößerung wie blau marmorierte Gebilde aus. Erst die genauere Untersuchung zeigt die Randsinus, sowie die Lymphwege der Markstränge von vital gefärbten Granulazellen vollgepfropft, so daß der Kontrast zwischen den ungefärbten Lymphfollikeln und den Marksträngen einerseits und dem umgebenden blau gefärbten Lymphsinus andererseits ein sehr eklatanter ist. Vielfach meint man sehen zu können, wie aus dem umgebenden Bindegewebe die Granulazellen in die Randsinus ein- resp. austreten.

Desgleichen ist die Reaktion in den retroperitoneal gelegenen Geweben deutlich zu verfolgen, so vor allem in dem merkwürdigen Fettgewebe, von dem noch vielfach die Rede sein wird, das die Nieren umhüllt und dieselben mit der Nebenniere vereinigt. Die interstitiellen Granulazellen sind stark vermehrt, ihre Sekretgranula auf das lebhafteste tingiert.

Selbst in Organen, wie in der Bauchspeicheldrüse ist das interstitielle Gewebe von Streifen vital gefärbter Granulazellen durchzogen.

Sehr eigentümlich sind nun die Veränderungen, die an der Milz, der Leber und endlich an der Lunge bemerkbar werden. An der Milz zunächst sieht man von der Kapsel ausströmend, den Pulpasträngen entlang sich ausbreitend, große gelbbraun gefärbte Zellen, die in ihrem Innern stark lichtbrechende Pigmente enthalten. Nur vermutungsweise möchte ich aussprechen, daß es sich hier um Zellen handeln könnte, welche die Trümmer zerfallener Gewebselemente, vor allem von Erythrocyten, der Milz zuführen. Das Retikulum der Milzknötchen ist lebhaft vital gefärbt. Vor allem aber ist mir aufgefallen, daß in Milzpräparaten, die nach intraperitonealer Terpentininjektion gewonnen waren, die Zahl der Riesenzellen ganz außergewöhnlich vermehrt erschien, sodaß man in einem Gesichtsfelde 10—20 derselben bei schwacher Vergrößerung zu zählen vermochte. Bei keiner anderen Milzveränderung, abgesehen von jener, die wir an Immunmäusen noch zu beschreiben haben werden, ist mir diese außergewöhnliche Zahl von Riesenzellen aufgefallen.

Außer einer besonders lebhaften Vitalfärbung der Kupffer'schen Sternzellen habe ich an der Leber etwas Charakteristisches nicht gefunden. Ganz vereinzelt wurden aber auch bei intraperitonealen Terpentininjektionen in der Leber jene Häufchen vital gefärbter Macrophagen angetroffen, die zwischen Gefäßwand und Leberzellen wie in präformierten lymphgefäßähnlichen Räumen gelegen sind. Von diesen „vitalgefärbten Macrophagen-Häufchen" in der Leber wird noch vielfach die Rede sein.

Ich muß endlich noch der Lungenveränderungen gedenken, die ich ausnahmslos bei allen Tieren angetroffen habe, welche intraperitoneal Terpentin in größerer Menge erhalten hatten. Abgesehen davon, daß die vital gefärbten Zellen, welche schon in der Norm in den perivaskulären Räumen der aneinander grenzenden Gefäße und Bronchien sich aufhalten (vgl. Teil I) ganz außergewöhnlich vermehrt sind, findet man in der Lunge lobuläre Infiltrate, in denen die Bronchialverzweigungen wie mit Ausgüssen von Leukocyten erfüllt sind. Vielfach sind solche Bronchien stark erweitert, sodaß man den Eindruck von Bronchiektasien gewinnt, die mit dichten Eiterpfröpfen gefüllt sind. Gerade in der Umgebung solcher veränderten Bronchien und auch in der Peripherie der angrenzenden Gefäße findet man Konglomerate von Plasmazellen, die bei der Pyroninfärbung wie rote Zellhäufchen um die Bronchien und Gefäße imponieren.

Ob die geschilderten Lungenveränderungen allein mit der Reaktion auf Terpentin in Verbindung gebracht werden dürfen, vermag ich nicht sicher zu entscheiden. Da sie aber so regelmäßig gerade bei diesen Versuchstieren beobachtet wurden, wollte ich auf sie hingewiesen haben.

4. Pulverisiertes Carmin. Ein ganz neues Bild gibt sich nun an Tieren zu erkennen, bei denen Carmininjektionen intraperitoneal vorgenommen wurden. Auf die ersten Veränderungen am Netz, die in der bekannten und so häufig beschriebenen Leukocyteninvasion bestehen, gehe ich nicht näher ein. Jedenfalls wird dieses Stadium bald überwunden und das Carmin findet sich namentlich 2—3 Wochen nach der Injektion bereits vollständig in Netzzellen inkorporiert, die jedenfalls nicht leukocytärer Abkunft sind, wir haben es vielmehr mit den bekannten Granulazellen des Netzes zu tun, die wir von den Bauelementen der tâches laiteuses ableiten und die die vitale Färbung annehmen. Wir finden diese Zellen einige Zeit nach der Carmininjektion wieder zu Haufen angeordnet, die sogar makroskopisch im Netz als miliare rote Knötchen zum Vorschein kommen können. Es liegt jene Form des artifiziellen Pseudotuberkels vor, wie er von Hippolyte Martin und in neuerer Zeit von Renaut nach Injektion von Pollenkörnern beschrieben worden ist (S. 567). Aehnlich den Epitheloidzellen des echten Tuberkels liegen unsere Granulazellen so dicht mit Carminkörnern vollgepfropft im Zentrum eines solchen „Tuberkels", daß von ihrem Kern, ja selbst von ihrem Protoplasma nichts mehr zu erkennen ist. Sie gehen auch haufenweise im Innern eines solchen Knötchens zugrunde. Nach außen sind diese Pseudotuberkel von einer dichten fibrösen Membran umschlossen. Abgesehen von diesen tuberkelähnlichen Ansammlungen findet man die Granulazellen auch isoliert mit Carminkörnern beladen allenthalben im Netz, in den retroperitonealen Lymphdrüsen, wie überhaupt in dem interstitiellen Fettgewebe der Abdominalorgane, vor allem aber subphrenisch, wo das Carmin anscheinend extracellulär in dem serösen Ueberzug des Zwerchfells und auch der Bauchfellbekleidung der Leberoberfläche liegt. Erst bei genauerer Betrachtung erkennt man auch hier, daß vielfach der „extracellulären" Ablagerung ein „intracellulärcs" Stadium vorausgegangen ist. Die betreffenden Zellen sind zugrunde gegangen und an ihrer Stelle finden sich im Bindegewebe Farbstoffkrümel, die zweifellos sekundär zusammengesintert sind.

Ganz hervorragendes Interesse bietet die Leber. Unterhalb des Peritoneal-Ueberzuges im Bereiche der Glisson'schen Kapsel bilden sich „Pseudotuberkel" der bereits beschriebenen Art. Aber mit den bindegewebigen Fortsätzen der Glisson'schen Kapsel wandert das Carmin inter- und intralobulär entlang den großen Gefäßstraßen und zwar im Körper von Macrophagen, die schließlich an der Peripherie der Acini, an den Pfortaderästen, aber auch an den Zentralvenen, in kleinen Häufchen sich ansammeln,

welche eine äußerst charakteristische Lagerung unterhalb des Gefäßendothels annehmen. Die Häufchen zeigen in der Regel eine runde Form, sind von dem Gefäßlumen streng abgegrenzt und scheinen namentlich da, wo es sich um größere Gefäßäste handelt, in perivaskulären Lymphräumen gelegen zu sein. Ein Blick auf Taf. XVII, Fig. 1 illustriert die beschriebenen Verhältnisse aufs deutlichste. Vereinzelte carminhaltige Macrophagen sind auch im Bereiche des Acinus selbst zu finden, wo wieder mehrere zu kleinen Häufchen zusammentreten können. Die subendotheliale Anordnung an den Gefäßästen ist ganz besonders an längsgeschnittenen Gefäßen gut erkennbar. Hier erscheint die Gefäßwand wie von einer Perlschnur carminhaltiger Macrophagenhäufchen eingefaßt zu sein. Sehr auffallend ist nun im *Gegensatze zur chinesischen Tusche, daß die Kupffer'schen Sternzellen nur vereinzelt* feinste Carminkörnchen enthalten.

Ganz ähnlich der Leber verhält sich die *Milz*. Auch hier wieder tuberkelähnliche Ansammlungen von carminhaltigen Macrophagen entlang den Pulpasträngen, und endlich Carmin in feinster, staubförmiger Verteilung in den perifollikulären Räumen. Ein Blick auf die vollständig naturgetreue Taf. XVII, Fig. 2 erübrigt längere Beschreibung.

Ich möchte endlich die bemerkenswerte Tatsache erwähnen, daß wenn ich derartige Carmininjektionen bei Tieren vornahm, bei denen eine ausgedehnte intraperitoneale Carcinose erzeugt war, daß da das Carmin mit Vorliebe in den bindegewebigen Septen des Tumors sich ansammelte, wohin es durch mehrere Macrophagen verschleppt war. Mit dem Zerfall der Tumorelemente und des Stromas kommt dann das Carmin in feinster Staubform im Gebiete der Nekrose zu liegen. Ich möchte noch hinzufügen, daß in derartigen Fällen von intraperitonealer Carcinose Carminzellen in der Leber und Milz nicht oder nur spurenweis zu finden sind. Ich behalte mir noch weitere Versuche dieser Art bei intraperitonealen Impftumoren vor.

VI.

Ueber intraperitoneal erzeugte Tuberkulose.

Ehe ich an die Darstellung meiner experimentellen Untersuchungen über Tuberkulose eingehe, sollen einige allgemeine, die Tuberkulose-Infektion der Maus betreffenden Tatsachen aus der Literatur vorausgeschickt werden. Eine kurze Uebersicht über die einschlägigen Verhältnisse ist in der aus neuerer Zeit stammenden Arbeit von *Trommsdorf* [1]) „Ueber intravenöse Impfungen mit Menschen- und Rinder-Tuberkulose bei Mäusen" zu finden.

Sonderbarerweise sind fast alle bisher bei der Maus beobachteten Fälle von spontaner Tuberkulose solche, deren Erreger in kultureller Beziehung zur Gattung der Hühnertuberkulose zu zählen ist.

1) Mitteilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1910.

Schon R. K o c h hat in seiner grundlegenden Arbeit über die Aetiologie der Tuberkulose darauf aufmerksam gemacht, daß Maus und Ratte viel weniger für die tuberkulöse Infektion empfänglich sind, als alle anderen bekannten und benutzten Versuchstiere. Diese auffallende Erscheinung führt R o e m e r darauf zurück, daß bei Mäusen e i n e a b s o l u t e G i f t u n e m p f i n d l i c h k e i t für die Toxine der Tuberkelbacillen vorliegt. ,,Wir haben", schreibt R o e m e r S. 9, ,,in größten Dosen unsere wirksamsten Tuberkelgifte weißen Mäusen in den verschiedensten Stadien der Tuberkulose-Infektion beigebracht, ohne die geringsten allgemeinen oder lokalen Reaktionen hervorzurufen". Demgegenüber besteht die auffallende Erscheinung, daß ,,wohl bei k e i n e m V e r s u c h s t i e r eine derartig enorme Vermehrung der Tuberkelbacillen im Körper stattfindet wie bei weißen Mäusen" (R o e m e r). Jede Form der Uebertragung der Tuberkulose (subkutane, intraperitoneale, intravenöse, ja selbst Inhalation und Fütterung von Tuberkelbacillen verschiedenster Provenienz) gelingt wohl bei der Maus, aber mit wenigen Ausnahmen ist der Verlauf s t e t s e i n s e h r c h r o n i s c h e r. Dabei spielt das Phänomen der Phagocytose eine hervorragende Rolle, fast durchgehends werden die Bacillen intracellulär angetroffen.

Schon R o e m e r hat auf den verschiedenen Verlauf hingewiesen, der bei Infektion der Maus mit Bacillen der Hühner- und Rindertuberkulose bemerkbar ist. Während die intraperitoneale Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose ähnlich wie mit derjenigen des Typus humanus äußerst langsam, über Monate sich hinziehen kann, ohne besonders grobe anatomische Läsionen der befallenen Organe zu veranlassen, gestaltet sich der Verlauf mit ,,bovinen" Bacillen unter Umständen sehr stürmisch. ,,Die Tiere starben nach intraperitonealer Infektion mit 0,01 g Rindertuberkulosebacillen fast ausnahmslos in 4—8 Tagen an Tb. Bakteriaemie" (R o e m e r S. 71).

Speziell was die Netzläsion anbetrifft, erwähnt R o e m e r (S. 49): ,,Am Netz und an zahlreichen anderen Stellen des Bauchfells fanden sich schon mit bloßem Auge erkennbare kleinste gelbliche Knötchen, welche mikroskopisch aus Leukocyten und unzähligen Bacillen bestanden. Bei etwas längerer Dauer der Infektion (7—9 Tage) waren diese Knötchen etwas größer und deutlicher erkennbar und bildeten namentlich am Mesenterium des Dünndarms, dicht am Ansatz desselben am Darm, offenbar in den Endverzweigungen kleiner Gefäße sitzende Knötchen, die in ihrer perlschnurartigen Anordnung oft ein sehr zierliches Bild gaben".

Bezüglich der Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose bei Mäusen konnte T r o m m s d o r f, der intravenöse Injektionen von Reinkulturen vornahm, ähnliche Erfahrungen wie R o e m e r über den verhältnismäßig raschen Verlauf der Erkrankung machen. Die mit einem Milligramm einer Kultur von Rindertuberkelbacillen intravenös injicierten Mäuse gingen bereits nach 4 Wochen a n e i n e r g e n e r a l i s i e r t e n, b e s o n d e r s

in der Lunge lokalisierten Tuberkulose ein, während Tiere, die in gleieher Weise mit der gleichen Menge einer Kultur von mensehliehen Tuberkelbaeillcn geimpft waren, selbst 2½—3½ Monate post infeetionem noeh am Leben waren.

Ueber Infektionen mit Baeillen der Hühnertuberkulose bei der Maus liegen bereits zahlreiche Untersuchungen von Straus, Koeh und Rabinowitseh, vor allem von Weber und Baufinger vor. Alle stimmen darin überein, daß der Krankheitsverlauf naeh einer derartigen Infektion ein ehroniseher, über mehrere Monate sieh erstreckender ist, trotzdem die Bacillen im Tierkörper in ungeheurer Zahl sieh vermehren.

Die tuberkulösen Läsionen bestehen aus Haufen von Epitheloidzellen, die ähnlich wie bei der Lepra zahllose Baeillen enthalten; Riesenzellen ebenso wie Verkäsung fehlen durehgehends.

Ganz besonders sorgfältig sind die Angaben von Weber und Baufinger über die zeitliehe Entstehung der Organläsionen, welche angetroffen werden, je naehdem die Impfung subkutan, intraperitoneal, oder je naehdem die Tuberkulose dureh Inhalation und Verfütterung erzeugt wird.

Nach der subkutanen Infektion konnten die Mäuse bis 5 Monate am Leben erhalten werden. Primär breitete sieh die Krankheit in den regionären Lymphdrüsen aus, erst später sind die Darmfollikel und Milz und vor allem die Leber erkrankt. Hier sowie in der Milz zeigten die baeillenhaltigen Zellen eine exquisit herdweise Anordnung; endlieh ist aueh die Lunge Sitz mehr oder weniger starker spezifiseher Veränderungen geworden.

Raseher verlief die Krankheit nach intraperitonealer Impfung, wobei (S. 136) „eine miliare Aussaat auf dem Bauehfell und zahlreiehe Knötehen im Netze sieh bildeten". „Bei dieser Impfmethode, schreiben Wolf und Baufinger, konnten wir die größten Baeillenmengen im Körper beobachten", während bei den Inhalationsversuehen die bemerkenswerte Tatsache ihnen auffiel, daß „in den Lungen der Krankheitsprozeß einen so langsamen Verlauf annahm und daß es in den Lungen selbst so spät zur Knötehenbildung kam".

Ganz eigenartig war das Ergebnis der Fütterungsversuehe mit Baeillen der Hühnertuberkulose. Naehdem das Gift die Darmfollikel und Mesenterialdrüsen passiert hatte, gelangte es in die Milz und auf dem Wege des Duetus thoraeieus, vor Erkrankung der Bronehialdrüsen, in die Lunge, um erst ganz spät, zuletzt, und zwar auf dem Blutwege, in Leber und Milz einzudringen.

Auch bei der Verfütterung mit Tuberkelbaeillen des Menschen konnte ein ähnlieher Ausbreitungsmodus festgestellt werden, aber (S. 147) „die Beteiligung der Lungen stand jedenfalls bei den mit Säugetiertuberkulose gefütterten Mäusen nochmehr im Vordergrunde des Krankheitsbildes, als

bei den mit Hühnertuberkulose gefütterten Tieren". Der Krankheitsprozeß in den Darmfollikeln, Drüsen und in der Milz nahm bei Fütterung mit Säugetiertuberkulose niemals die große Ausdehnung an wie bei Fütterung mit Hühnertuberkulose.

Es sei endlich der wichtigen Versuche Renaut's gedacht, der allerdings bei Kaninchen intraperitoneal mit Kulturen von Tuberkelbacillen des Menschen arbeitete. Das wichtigste Ergebnis derselben war, daß bei dem Aufbau des Netztuberkels die entscheidende Rolle den „mobilen Zellen" des Netzbindegewebes zufällt, die die Bakterien ebenso wie die im ersten Stadium der Tuberkel auftretenden Leukocyten phagocytieren.

Meine Untersuchungen sind ausschließlich an weißen Mäusen ausgeführt worden. Ich habe mich darauf beschränkt, den Modus der Infektion und die Ausbreitung der Erkrankung nach intraperitonealer Impfung mit Bacillen der Hühner- und Rindertuberkulose zu verfolgen. Bei diesen Versuchen ist mir in hervorragender Weise Herr Professor Küster behilflich gewesen, dem mein ganz besonderer Dank gebührt. Er hat selbst die intraperitoneale Impfung mit selbst gezüchteten Kulturen vorgenommen.

Gemäß den Vorschriften Roemer's ist in der Regel eine hohe Dosis 0,01 der Reinkultur injiciert worden. Fünf parallel verlaufende Serien von je 10 Versuchstieren wurden gleichzeitig mit den betreffenden Kulturen behandelt, wobei die vitale Färbung entweder vorausgeschickt, oder unmittelbar nach der Impfung begonnen wurde. Stets habe ich die Färbung „hochgetrieben". Da die Ergebnisse der einzelnen Experimente so vollkommen gleichartig waren, verzichte ich auf eine Mitteilung der einzelnen Protokolle. In den meisten Fällen überlebten die mit Hühnertuberkulose geimpften Tiere den Eingriff 2—3 Monate, während die an Rindertuberkulose erkrankten Tiere schon nach 4 Wochen unter den Erscheinungen zunehmender Abmagerung und Schwäche zugrunde gingen.

1. Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose.

Welches anatomische Bild boten nun jene Mäuse dar, die an fortgeschrittener Hühnertuberkulose zugrunde gingen? Von vereinzelten Fällen abgesehen, in denen größere Knötchen in der Milz und der Leber konstatiert wurden, waren die wesentlichen Befunde die einer erheblichen Vergrößerung der Leber und Milz, während das Netz, welches von zahlreichen blau gefärbten Flecken und Fleckchen übersät war, ganz glatt erschien. Vor allem entbehrte die Lunge grober anatomischer Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung hat uns bald gelehrt, daß das makroskopische Bild gar keine Gewähr dafür bietet, ob das betreffende Organ unverändert geblieben war.

Ehe ich auf Einzelheiten eingehe, möchte ich das bemerkenswerte Ergebnis jener Untersuchungen mitteilen, die an Tieren erhoben wurden, welche kurz nach der Impfung (etwa 3 Tage nach derselben) getötet wurden. Frei in dem Peritoneal-Exsudat waren sehr spärliche Bacillen aufzufinden. Die Mehrzahl derselben war von polynukleären Leukocyten, aber in weit größerer Menge von einkernigen großen Zellen aufgenommen worden, die in jeder Beziehung unseren bekannten Netzzellen entsprachen. Im Netz selbst lagen auch die Bacillen fast ausnahmslos in diesen Zellen; die leukocytäre Reaktion war eine minimale. Um so auffallender war der Befund an der Leber und Milz. Am schönsten und einwandsfreisten waren die Verhältnisse an der Leber zu verfolgen. Hier lagen zahllose Bacillen, zum Teil ganz frei, zum Teil in Leukocyten und Endothelzellen (Kupffer'sche Sternzellen) eingeschlossen, innerhalb der Blutkapillaren der Acini. Die Stäbchen waren schwach gefärbt und boten vielfach die Erscheinung des körnigen Zerfalls.

Wie verschieden hiergegen war das histologische Bild in jenen Versuchen, in denen das Tier erst Wochen nach der Impfung geopfert wurde. Vor allem sei der prachtvollen Bilder gedacht, die das vital gefärbte Netz darbot. Alle jene blauen Flecke und Fleckchen, deren ich schon bei der Beschreibung der makroskopischen Verhältnisse Erwähnung tat, zeigten sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Haufen und Häufchen vital gefärbter Netzzellen, die mehr oder weniger vollgepfropft waren mit gut färbbaren Bacillen. War die vitale Färbung „hochgetrieben", die Formolfixation länger durchgeführt und die Entwässerung der Präparate mit formolhaltigem Alkohol rasch durchgeführt worden, so verblieb die vitale Färbung selbst nach der spezifischen Bakterienfärbung intakt. Jetzt konnte man in den Häufchen ein rotes Zentrum von einer allmählich an Intensität zunehmenden Blaufärbung der Peripherie abgrenzen. Das rote Zentrum bestand durchgehends aus Netzzellen, die einerseits die vitale Färbung eingebüßt hatten, andererseits von roten Stäbchen so durchsetzt waren, daß der gut gefärbte Kern der Zellen von Bacillen überlagert war. Je weiter peripherwärts, desto schöner zeigte sich die vital gefärbte Granulastruktur der Netzzellen, um so spärlicher aber der Bacillenbefund.

Am schönsten waren diese Eigentümlichkeiten an den zahlreichen frei im Netzgewebe gelagerten Granulazellen zu erkennen. Wie häufig fand man nebeneinander schön gefärbte Granulazellen ohne Bacillen neben solchen von wechselndem Bacillengehalt. Hierbei konnten wir die fundamental wichtige Tatsache (Taf. XVI, Fig. 2) mit vollster Sicherheit konstatieren, daß mit der Zunahme der Bakterien die vitale Färbung mehr und mehr in das Zellenplasma diffundierte, blasser und blasser wurde, während die Granulastruktur ganz aufgehoben war. Durch die Bakterieninvasion, oder vielmehr durch den Einfluß der Bacillen

erfährt die Zelle eine Schädigung, die sich darin äußert, daß ihre Granulastruktur allmählich vernichtet wird. Der von den Granulis verankerte vitale Farbstoff tritt nach Auflösung der Granula erst in gröberen Körnern und später diffus in das Zellprotoplasma über, um schließlich ganz zu schwinden. Die Schädigung der Zellen ist nur eine partielle, denn der Kern der Zelle bleibt auch nach vollständigem Schwunde der Granula noch unverändert gut färbbar und zeigt keine auf Degeneration deutenden morphologischen Veränderungen. Es scheint mir, daß mit der Zerstörung der Granulastruktur die Zellen eine weitere wichtige Funktion verlieren, nämlich diejenige der amöboiden Bewegung. So ist die Bildung der Haufen und Häufchen, die durchgehends bei den pathologischen Folgezuständen der durch Bacillen der Hühnertuberkulose erzeugten Mäuseinfektionen beobachtet werden, zu erklären. Um die unbeweglich gewordenen bacillenhaltigen, granulären Netzzellen sammeln sich immer neue Zellen, welche die gleiche Veränderung durchmachen, so daß schließlich große Konglomerate sich bilden können, in denen gemäß dem „chronischen" Verlauf des ganzen Prozesses alle Uebergänge der Protoplasma Schädigung mit Hilfe der vitalen Färbung auf das schärfste zu verfolgen sind. Mögen nun diese Zellansammlungen, von denen ich in suspenso lassen muß, ob sie in präformierten Wegen, etwa in Lymphgefäßen zustande kommen, groß oder klein sein, durchgehends beobachten wir die gleiche Erscheinung, nämlich, daß sie von Leuko- und auch von Lymphocyten ganz frei bleiben. Auch in der weiteren Umgebung dieser Haufen fehlen sie, so daß ohne Bakterienfärbung der Untersucher leicht dazu veranlaßt werden könnte in den erwähnten Zellhäufchen „sekundäre tâches laiteuses" zu erkennen.

Mit dem Verlust der Granulastruktur ist aber eine weitere wichtige Veränderung in der Zelle vor sich gegangen. Schon in demjenigen Stadium der Protoplasma-Schädigung, in dem der vitale Farbstoff zu größeren Klümpchen sich zusammenballt, da kann man sowohl mit den bekannten Fettfarbstoffen (Sudan, Scharlachrot etc.), als auch mit Osmiumsäure deutliche Fettreaktionen erzielen, die allerdings am intensivsten ausfallen, wenn die vitale Färbung ganz geschwunden und alle Spuren der Granulastruktur aufgehoben sind.

Nicht weniger schön als am Netz sind die soeben beschriebenen Erscheinungen an der Leber zu verfolgen. Bereits in der zweiten Woche nach erfolgter Infektion läßt sich an der Leber ein überaus charakteristischer Befund erheben, der mit dem Fortschreiten der Erkrankung an Intensität und Extensität mehr und mehr zunimmt. Man findet nämlich in der Leber vital gefärbte, runde Zellenhaufen von äußerst regelmäßiger Anordnung und Größe. Die Mehrzahl derselben

stellt kleine, buckelförmige Prominenzen an der Gefäßwand dar und zwar sowohl an den Pfortaderästchen, wie auch an der Zentralvene. Ihre Lage ist eine subendotheliale. An besonders gut fixierten Präparaten (Flemming) kann man von zahlreichen dieser Knötchen, namentlich wenn sie erst aus wenigen Zellen bestehen, den Nachweis führen, daß sie in Hohlräumen liegen, von denen ich ohne Bedenken annehme, daß sie perivaskuläre Lymphräume darstellen. Also genau an derjenigen Stelle in der Leber, an welcher wir unsere carminhaltigen Zellen vorgefunden, treffen wir wieder die „Bacillenträger". Die Anordnung der Zellen zu runden Häufchen ist wieder die gleiche.

Ich möchte schon an dieser Stelle betonen, daß genau entsprechend den „Carminzellen" und „Bakterienträgern" wir gegen Ende der embryonalen Entwicklung, wie auch längere Zeit post partum, also zu einer Zeit, da die typische Acinusstruktur der Leberzellen entwickelt ist, die Reste des hämatopoetischen Lebergewebes (vorwiegend Lymphocyten, Plasmazellen) gleichfalls in Form von knötchenartigen Hervorragungen an den größeren Gefäßästchen subendothelial vorfinden. Man vergleiche Taf. XXVII, Fig. 1, die nach einem Präparat einer 3 Tage alten Maus gezeichnet ist, mit Taf. XVIII, Fig. 1 der tuberkulösen „Infiltration". Es ließe sich der Vergleich noch weiter führen. Alle „Tuberkel", die in unmittelbarer Beziehung zu den Gefäßen bleiben, haben außer den vital gefärbten Zellen noch ein anderes Strukturelement, das bei gewöhnlicher Nachfärbung mit Carmin als ein kleiner mononukleärer Lymphocyt imponiert. Wendet man aber neben der vitalen Färbung diejenige von Pappenheim an, so erkennt man, daß jene peripher gelegenen Zellen des „Epitheloidzell-Tuberkels" typische Plasmazellen sind.

Unter dem Einfluß der Tuberkelinvasionen finden wir, wie zur Zeit der späteren Embryonal-Entwicklung und auch der ersten Tage post partum, in den perivaskulären Räumen der Lebergefäße Plasmazellen, welche eine Randzone des Tuberkels darstellen (Taf. XVIII, Fig. 1). Die Plasmazellenanhäufung kann eine ganz intensive werden, dabei ist aber zu bemerken, daß das übrige Lebergewebe von Plasmazellen ganz frei ist und daß intravaskulär nur ausnahmsweise und zwar gerade an Stellen, wo Tuberkel der Gefäßwand aufsitzen, Plasmazellen vereinzelt gefunden werden. Ich habe Präparate, in denen man die Durchwanderung der Plasmazellen verfolgen kann, an denen ich den Eindruck gewonnen habe, daß die Plasmazelle eher in das Blutgefäß einwandert als umgekehrt. Schon an der Leber habe ich an den Plasmazellen Veränderungen getroffen, welche bei der Milz genauer erörtert werden sollen, nämlich Abschnü-

rungen von Protoplasmakugeln, welche lange Zeit die spezifische Färbung behalten.

Der vital gefärbte Tuberkel der Leber ist nicht allein in der Umgebung der Gefäße zu treffen. Wie Taf. XIX, Fig. 1 zeigt, sind die runden Zellkolonien scheinbar regellos auch in den Acinis verteilt, immer sind sie aus „Epitheloidzellen" zusammengesetzt; es fehlen in ihnen Riesenzellen und Verkäsungen. Wie die Zellen der Tuberkel selbst, so enthalten auch vereinzelte vital gefärbte Zellen, die ohne Zusammenhang mit anderen innerhalb der Acini gefunden werden, zahllose Bacillenhaufen. Schon die oberflächlichste Betrachtung des Lebertuberkels verrät, daß seine vital gefärbten Elemente Fremdlinge im Leberparenchym darstellen. Von den gleichfalls vital gefärbten bacillenfreien Sternzellen sind sie leicht und sicher zu scheiden durch ihre Größe, ihre runde Gestalt und ihren Kern. Die Sternzellen zeigen zwar dichte Granulastruktur, lebhaft vitale Färbungen, aber aktive Proliferations-Erscheinungen sind an ihnen nirgends zu erkennen.

An den vital gefärbten Epitheloidzellen des Tuberkels (Taf. XVIII, Fig. 1) finden wir alle die Modifikationen der vitalen Färbung wieder, die wir bereits an den Netzzellen, welchen sie in jeder Beziehung auch sonst gleichen, beschrieben haben. Neben gut erhaltener Granulastruktur, klumpiger Agglutination des Farbstoffes, diffuser Färbung des Protoplasmas und endlich gänzlicher Entfärbung bei erhaltenen Kernen, alle diese Variationen der Färbung gehen Hand in Hand mit der zunehmenden Zahl der intracellulären Bacillen.

Wir haben aber auch an den Epitheloidzellen des Lebertuberkels wieder die interessante Tatsache zu notieren, daß mit dem zunehmenden Schwund der vitalen Färbung Fettreaktionen an den erkrankten Zellen deutlich werden. (Taf. XX, Fig. 1.) Dabei muß aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß eine Zunahme von Fett in den angrenzenden Leberzellen färberisch nicht zu erkennen ist. Endlich habe ich noch von der Leber zu berichten, daß selten in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung auch tuberkulöse Blutgefäßthromben zu finden sind, die sich als solche bei Anwendung der Weigert'schen Elastinmethode durch Reste des peripheren, die Herde begrenzenden Elastinmantels erkennen lassen. Während an den sonstigen Lebertuberkeln Verkäsungen, wie überhaupt Zellennekrose fehlt, findet man in solchen Thromben Zentralnekrosen, eigentlich ausschließlich aus Bacillen bestehend. Ungemein instruktiv ist der Aufbau eines solchen Thrombus. In seiner Peripherie finden wir wieder unsere vital gefärbten Bacillenträger mit den mannigfachen Varianten der vitalen Färbung. Dann folgt eine Schicht runder ungefärbter Zellen mit zahllosen intracellulären Bacillen, an denen noch eine Kernfärbung wahrnehmbar ist, endlich eine innerste Lage rund abgegrenzter Bakterien-

haufen, die ihre ursprüngliche intracelluläre Lage noch verraten. Ganz wundervolle Bilder erhält man, wenn man solche Thromben mit Fettfarbstoffen färbt. Entsprechend der Intensität der vitalen Färbung findet man die Fettfärbung am intensivsten an der Peripherie. Die Fetttröpfchen liegen noch intracellulär, nach dem Zentrum klingt die Färbung ab, wird blasser und blasser und verschwindet endlich im Zentrum ganz, wo ein anscheinend nur feinkörniger Detritus, die Bacillenhaufen liegen.

Wir haben also die wichtige Tatsache zu verzeichnen, daß die nach intraperitonealer Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose auftretenden Tuberkel an der Maus sich aus Zellelementen zusammensetzen, die aus der Peritonealhöhle einwandern und in Lymphkapillaren der Leber sich festsetzen. Nur sehr selten kommt es zu einer Beteiligung der Blutgefäße. Da wo ein spezifischer tuberkulöser Thrombus sich bildet, spielen aber wieder die Peritonealzellen als „Bakterienträger" die ausschlaggebende Rolle.

Im Lichte dieser Erkenntnis gewinnen an Interesse die außerordentlich charakteristischen Veränderungen, welche wir an retro-peritonealen Lymphdrüsen, an der Milz und endlich der Lunge feststellen konnten.

In den Lymphdrüsen findet man vital gefärbte Epitheloidzellentuberkel von genau der gleichen Struktur wie in der Leber mit dem gleichen Verhalten der vitalen Färbung und der Bacillen. Solche Tuberkel liegen hauptsächlich in den Medullarsträngen, selten an der äußersten Peripherie der Lymphdrüsen, von den Keimzentren scharf geschieden. Es kann bei Prüfung der einschlägigen Bilder kein Zweifel darüber bestehen, daß die „Bacillenträger" vom Peritoneum durch die Randsinus eingewandert und in den Lymphgefäßen des Markes stecken geblieben sind. Auffallend an der Lymphdrüse war nur die äußerst blasse vitale Färbung, die darauf hinzudeuten schien, daß hier bereits die durch die Bacillen verursachte Zellschädigung eine ausgiebigere war, aber zu einer Zellnekrose war es auch hier nicht gekommen.

Ganz analog demjenigen in den Lymphdrüsen ist der histologische Befund an der erkrankten Milz, wofür Taf. XXI, Fig. 1 ein gutes Bild gibt. Auch hier wieder der vital gefärbte Epitheloidtuberkel mit den zahllosen intracellulären Bacillen. Die Tuberkel gruppieren sich entlang den Pulpasträngen, in der Pulpa selbst, und vor allem in der Peripherie der Malpighischen Follikel, die zuweilen von einem Kranz vital gefärbter Tuberkel umgeben sind. Die Verteilung der Tuberkel in der Milz entspricht also wieder genau derjenigen der Carminzellenhaufen (Taf. XVII, Fig. 2). Auch stehe ich nicht an, für die Einwanderung der „peritonealen Bacillenträger" die Lymphwege verantwort-

lich zu machen. Mit dem Verluste der amöboiden Bewegung der Zellen bilden sich die Tuberkel.

Die Milz bietet aber noch ein besonderes Interesse durch ihre ganz hervorragende Reaktion gegen das Tuberkelgift, die sich an der massenhaften Umwandlung von Lymphocyten in Plasmazellen kundgibt. Geradezu tumorartig liegen die Plasmazellen in der Pulpa, vielfach die Tuberkel wie mit einem Kranze umgebend. Aber auch ohne jeden Zusammenhang mit den Tuberkeln selbst geschieht die Bildung und Ansammlung der Plasmazellen. Dabei treten an ihnen eigentümliche Wandlungen auf, die mir schon aus Studien der Embryonalmilz geläufig waren. Von dem Protoplasmaleib der Zellen finden Abstoßungen von Plasma statt, welche Kugelform annehmen und als freie, spezifisch gefärbte Plasmakugeln im Gewebe bleiben. An der embryonalen Milz (Taf. XXVI, Fig. 1 u. Fig. 2) sind diese Erscheinungen hervorragend schön zu verfolgen. Vor allem sieht man aber an ihr, daß die Plasmazellen vielfach Pseudopodien durch die Kapillarwand strecken, daß diese Pseudopodien sich von der Mutterzelle abtrennen und als spezifisch gefärbte Plasmakugeln mannigfachster Größe im Blute zirkulieren. Nach Abstoßung dieser Massen ist die Plasmazelle in ihrem Aussehen so reduziert, daß sie nur aus einem Kern zu bestehen scheint, so schmal wird der Protoplasmaleib. Ob eine Regeneration des letzteren eintritt, vermag ich nicht zu sagen.

Bekanntlich hat Ehrlich beim akuten Milztumor des Menschen ganz analoge Abstoßungen von neutrophil gekörnten Plasmakugeln an neutrophilen Leukocyten beobachtet. ,,Es kann keinem Zweifel unterliegen", schreibt er (S. 112), ,,daß zunächst diese Zerfallsprodukte der weißen Blutkörperchen, die neutrophilen Körnchenhaufen als solche von der Milz aufgenommen werden, um dann hier durch eine Art Histolyse durch die Lösung des intergranulären Protoplasmas zu zerfallen."

Um zur Milz bei tuberkulöser Infektion zurückzukehren, so könnten wir, wie gesagt, außer der Anhäufung von Plasmazellen die Bildung der ,,Plasmakugeln" in ihr gut verfolgen. Wir konnten aber auch das Schicksal dieser Plasmakugeln genauer bestimmen. Wie ich bereits im ersten Teil ausgeführt habe, nehmen in der Milz außer den Retikulumzellen noch eigentümliche Zellgebilde der Pulpa den vitalen Farbstoff auf, die zweifellos phagocytäre Funktionen ausüben. Zunächst findet man diese Zellen mit Blutpigment beladen. Ich glaube nach neueren Untersuchungen doch diese Zellen identifizieren zu können mit jenen, die auch intrafollikulär vorkommen und große Verwandtschaft zu ,,vital" einwirkenden Neutral-Rotlösungen zeigen. Gerade an der tuberkulösen Milz kann man nun durch Kombination der vitalen Färbung mit derjenigen von Pappenheim auf das Deutlichste erkennen, wie diese phagocytären vital gefärbten Pulpazellen, die im übrigen von Bacillen frei bleiben, die Plasmakugeln

der Plasmazellen aufnehmen. Ja ich habe auch Bilder beobachtet, in denen kein Zweifel darüber bestehen konnte, daß die ganze Plasmazelle von solchen phagocytierenden Pulpazellen aufgenommen wird. Es müssen noch weitere Studien auf diesem wichtigen Gebiete unter Anwendung jener kombinierten, soeben beschriebenen Färbung vorgenommen werden. Ob endlich in der Milz unter dem Einflusse der Tuberkelinvasion eine wirkliche Zunahme der Riesenzellen erfolgt, möchte ich nach dem schwankenden Befunde nicht sicher behaupten.

Wir haben somit an der Milz, ebenso wie an der Leber und den retroperitonealen Lymphdrüsen festgestellt, daß nach der intraperitonealen Injektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose, vital gefärbte Epitheloidzellentuberkel sich bilden, die aus Bacillenträgern peritonealen Ursprungs sich zusammensetzen. Wir haben aber auch wie an der Leber in der Milz ein massenhaftes Vorkommen von Plasmazellen nachweisen können, die fast ausschließlich in der Pulpa sich aufhalten und hier durch einen merkwürdigen Prozeß der „Plasmolyse“ an die phagocytierenden Pulpazellen Protoplasmakugeln abgeben.

Auch an der Lunge sind die Folgeerscheinungen einer intraperitonealen Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose sehr eigenartig. Die Lunge scheint, wie auch andere Beobachter festgestellt haben, kein sehr günstiger Boden für die Ansiedlung von Bacillen der Hühnertuberkulose zu sein. Jedenfalls tritt auch in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung die Veränderung an der Lunge weit hinter derjenigen der Leber und Milz zurück. An der Lunge trifft man voll entwickelte Tuberkel, wie ich sie an den Abdominalorganen so ausführlich geschildert habe, nur ganz ausnahmsweise und dann ausschließlich in der unmittelbaren Umgebung der Gefäße und Bronchen, also in perivaskulären bezw. peribronchialen Lymphräumen. Wenn ein solcher Tuberkel in der Lunge vorhanden ist, so weicht er in nichts von den wiederholt beschriebenen vital gefärbten Tuberkeln der Abdominalorgane ab. Auch er besteht aus Bacillenträgern zweifellos peritonealer Herkunft. Solche bacillenhaltigen vital gefärbten Zellen werden aber auch vereinzelt, oder in geringer Anzahl in den interalveoleären Septen angetroffen, wo nur ausnahmsweise, nach meinen ausgedehnteren Erfahrungen im Gegensatz zu der bald zu beschreibenden Infektion mit Rindertuberkulose, größere Herderkrankungen sich entwickeln. Trotzdem nun daß in den perivaskulären und peribronchialen Lymphräumen jene in dem ersten Teil meiner Arbeit beschriebenen und abgebildeten, vital gefärbten, anscheinend phagocytären Zellelemente bei der Infektion mit Hühnertuberkulose ganz außergewöhnlich stark sich vermehren, bleiben sie an dem tuberkulösen Prozeß „sensu strictiori“ unbeteiligt, sie enthalten

keine Bacillen. Also auch an der Lunge sind es Zellen peritonealer Herkunft, die die Bacillen der Hühnertuberkulose in die Brusthöhle verschleppen.

Ueberblicken wir das gesamte Resultat dieser mit Tuberkelbacillen der Hühnertuberkulose vorgenommenen Experimente, so haben wir die wichtige Tatsache feststellen können, daß die Verbreitung der intraperitoneal eingebrachten Bacillen im wesentlichen auf dem Lymphwege erfolgt und zwar durch Zellen, die vitale Granulafärbung annehmen und von den tâches laiteuses in letzter Instanz abstammen.

2. Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose.

Wie ganz anders das Bild einer intraperitonealen Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose. Die betreffenden Versuchstiere haben nur ausnahmsweise länger als 4 Wochen die Impfung überlebt. Makroskopisch fand man in der Regel ausgedehnte Knötchenbildung im Netz, vielfache Verwachsungen der Darmschlingen untereinander, mäßige Leber- und Milzvergrößerung, dafür aber hochgradige Lungenveränderungen, bestehend in herdweisen, der Verkäsung zuneigenden Infiltrationen.

Die am Netz aufgefundenen Knötchen waren völlig der Nekrose verfallen. Eine vitale Färbung war an denselben nur in Spuren vorhanden. Hier betraf die vitale Färbung lediglich vereinzelte Macrophagen, deren Granulastruktur im Schwinden begriffen war. Ich kann nur die Vermutung Roemer's bestätigen, daß viele dieser Netzknötchen mit Blutgefäßen zusammenhängen, ja direkt aus denselben hervorgehen, wie bald des näheren ausgeführt werden soll. Vor allem differiert das Bild des Netzes von demjenigen, das man bei Infektion mit Hühnertuberkulose erhält darin, daß im Netz allenthalben Leukocyten anzutreffen sind, die vielfach in der Nähe nekrotischer Knötchen anzutreffen sind. Bacillenhaltige, vital gefärbte Macrophagen, wie bei der Infektion mit Hühnertuberkulose werden nur vereinzelt gefunden, dafür aber viel häufiger bacillenführende Leukocyten.

Am auffallendsten gestaltet sich das Bild der Leber. Von den bei der Hühnertuberkulose beschriebenen Epitheloidtuberkel, wie sie so zahlreich im Gefolge der Gefäße angetroffen wurden, keine Spur. Selbst in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung konnte man die Leber, abgesehen von einer diffusen, hier und da in kleinen Herden auftretenden Rundzellen-Infiltrationen für fast normal halten, wenn nicht die Bacillenfärbung zahlreiche Stäbchen aufdecken würde. Diese Stäbchen liegen anscheinend auch in Zellen, die aber von der vitalen, die Sternzellen lebhaft hervorhebenden Färbung ganz unbeeinflußt blieben. Es handelt sich bei diesen Zellen zweifellos um solche hämatogenen Ursprungs. Neben diesen verhältnismäßig ge-

ringen histologischen Veränderungen im allgemeinen Aussehen der Leber, fallen 2 Erscheinungen auf, die den Leberveränderungen bei der Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose ein ganz eigenartiges Gepräge geben. Erstens habe ich fast ausnahmslos bei allen Versuchstieren größere und kleinere, kreisrunde Nekrosenherde gefunden, die bei der genauen Untersuchung als tuberkulöse Thromben in größeren Blutgefäßästen sich entpuppten. Wandte man die Weigert'sche Elastinfärbung an, so fand man die Herde zuweilen von einem noch zusammenhängenden Mantel elastischer Fasern umgeben (Taf. XXII. Fig. 1). Der Inhalt des Thrombus blieb bei der vitalen Färbung ungefärbt. Nur bei Färbungen mit Fettfarbstoffen fand man an seiner Peripherie Fetttropfen enthaltende Zellen in den verschiedensten Stadien des Kernschwundes. Die Zellen, welche noch ein einigermaßen normales Aussehen hatten, gehörten zu dem Typus der Leukocyten. Im übrigen war der Thrombus ein großer Bacillenrasen mit zahlreichen amorphen Körnern und Körnchen durchsetzt, von denen man bei Anwendung der Best'schen Glykogen-Färbung nachweisen konnte, daß sie aus Glykogen bestanden. Die ähnlich sich verhaltenden groben roten Körner sah man auch in den zerfallenden Leukocyten, die wohl im wesentlichen als die Quelle des Zellendetritus anzusprechen sind.

Sonderbarerweise hatten bei Anwendung der Best'schen Färbung auch solche Bacillen die Carminfärbung angenommen, die in einem Körnerhaufen von Glykogen lagen.

Solche tuberkulöse Gefäßthromben waren nun durch einen zellenreichen Bindegewebsring von dem angrenzenden, in der Regel stark glykogenhaltigen Lebergewebe abgegrenzt. In diesem Bindegewebsring erkannte man stellenweis streifenartige Ansammlungen von größeren unregelmäßig begrenzten Zellen, die bei der Färbung nach Pappenheim als Plasmazellen sich darstellten.

Ich habe eine weitere Veränderung in der Leber angedeutet, die bei der intraperitonealen Impfung mit Bacillen der Rindertuberkulose in die Augen springt und das ist das Auftreten von Lymphocyten und Plasmazellen in Form einer breiten Hülle um die größeren Gefäße. Wir erhalten damit ein Bild, das in jeder Beziehung an jenen Zustand der Embryonal-Leber erinnert, bei dem das hämatopoetische Lebergewebe sich auf die unmittelbare Umgebung der Gefäße zurückzieht.

In diesen Zellansammlungen fehlen Bacillen fast vollständig. Auch nach sorgfältigster Durchmusterung der Präparate habe ich nur vereinzelte Stäbchen hier angetroffen. Die Zellen selbst befinden sich in lebhafter Mitose. Um den Vergleich mit der Embryonalleber zu vervollständigen sei noch erwähnt, daß man in der Nachbarschaft, ja auch in der Mitte dieser Zellmassen Megakaryocyten zuweilen mehrfach findet

(Taf. XVIII, Fig. 2), die in nichts von dem bekannten Gebilde in der Embryonalleber (Taf. XXVII, Fig. 1) sich unterscheiden.

Wir beobachten somit in der Leber als eine Besonderheit der intraperitonealen Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose gegenüber derjenigen m t Bacillen der Hühnertuberkulose:

1. Das Fehlen der vital gefärbten Epitheloidzellen-Tuberkel,
2. das regelmäßige Vorkommen von tuberkulosen Blutgefäßthromben,
3. perivaskuläre Anhäufung von Lymphocyten, Plasmazellen und Megakaryocyten, wie sie der blutbildenden Embryonalleber eigentümlich sind.

Ueber die Milzbefunde kann ich kurz hinweggehen. Vital gefärbte Tuberkel fehlen auch hier vollständig, gröbere Herderkrankungen desgleichen. Der Bacillenbefund in der Milz ist ein mäßiger. Eine Entscheidung darüber, ob die Bacillen intracellulär liegen, und in welchen Zellformen habe ich nicht treffen können. Vielfach liegen nekrotisierte Knoten der Milzoberfläche so dicht auf, daß man solche Herde leicht als der Milz angehörig zusprechen kann, wenn man nicht eine ganze Schnittserie durchmustert und sich davon überzeugt, daß hier lediglich ein oberflächlicher Einbruch in das Milzparenchym von der Serosa aus sekundär erfolgt ist.

Gegenüber der Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose ist wieder sehr auffällig das Verhalten der retroperitonealen und mesenterialen Drüsen. Spezifische Krankheitsherde habe ich nie an ihnen bemerkt, wenn ich von jenen Fällen absehe, in denen ähnlich wie bei der Milz der Oberfläche der Drüse angrenzende, peritoneale Herde die Lymphdrüse in Mitleidenschaft gezogen haben.

Am augenfälligsten unter den Organläsionen nach intraperitonealer Einimpfung von Bacillen der Rindertuberkulose, gestalten sich diejenigen der Lunge. Das pathologische Bild ist dasjenige einer verkäsenden lobulären Pneumonie. Die großen Nekroseherde werden von Bronchien und größeren Gefäßen durchzogen. In den Bronchien findet man (Taf. XX, Fig. 2) das wohlerhaltene Epithel glykogenhaltig. In Bronchi selbst trifft man Ballen von bacillenführenden Leukocyten. Vielfach ist der Bronchus zerstört, dabei bleibt mitten im Bezirke der Nekrose ein Rest des Bronchus noch erhalten, in dem das glykogenführende Epithel sich scharf von der Umgebung abhebt. Diese Nekrosen verhalten sich durchaus den tuberkulösen Gefäßthromben der Leber gleich. Auch hier findet man ganze Bacillenrasen, welche die Alveolen vollpfropfen, deren elastische Einfassung noch durch eine Elastinfärbung kenntlich zu machen ist. Zwischen den Bacillen liegt wieder feinkörniger Detritus, der glykogenhaltig ist. Fast jede Spur einer vitalen Färbung fehlt, dafür fällt die Fettfärbung besonders deutlich da aus, wo Zellen in der „Nekrobiose" begriffen sind (Taf. XXII, Fig. 2).

Meine Befunde stimmen somit durchaus mit jenen überein, die neuer-

dings von Joest bei Tuberkulose beschrieben worden sind; ich komme darauf noch ausführlich zu sprechen.

In der unmittelbaren Umgebung der Nekrosen ist das Lungengewebe noch stark verändert. Innerhalb der Alveolen finden sich neben abgestoßenen Alveolar-Epithelien bacillenführende Leukocyten und ein Exsudat, welches bei Anwendung der Weigert'schen Fibrinfärbung dunkelblau gefärbt bleibt, ohne daß eine fädige Struktur des Exsudates kenntlich wäre.

Zur Vervollständigung der anatomischen Beobachtungen will ich nur hervorheben, daß man auch an anderen Organen, die bei der Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose in der Regel verschont bleiben, tuberkulöse Veränderungen findet. Vor allem sei der Niere und Nebenniere gedacht. An der Niere sieht man stark bacillenhaltige Rundzellenherde an der Grenze zwischen Mark und Rinde, ein Befund, der bekanntlich auch bei der Nierentuberkulose des Menschen ein so überaus häufiger und charakteristischer ist. An der Nebenniere ist es vor allem das Mark, in dem stärkere Ansammlungen bacillenhaltiger Rundzellen zu bemerken sind. In der Rinde trifft man aber freie und sicher extracellulär gelegene Bacillen, welche besonders in den feinen Blutkapillaren sich aufhalten.

Nach allem was ich über die intraperitoneal bei Mäusen erzeugte Rindertuberkulose mitgeteilt habe, kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß der Ausbreitungsmodus ein exquisit hämatogener ist, der Einbruch erfolgt in die Pfortaderwurzeln, von denen aus die Lunge sekundär bedient wird. Jedenfalls stimmen meine Erfahrungen mit denen früherer Autoren vollkommen darin überein, daß der Bacillus der Rindertuberkulose unter den Organen der Maus die Lunge bevorzugt.

Somit haben wir die wichtige Tatsache festgestellt, daß nach intraperitonealer Impfung bei der Maus der Bacillus der Hühnertuberkulose in der Regel den Lymphweg, derjenige der Rindertuberkulose den Blutweg wählt. Während bei der Impfung mit Bacillen der Hühnertuberkulose für die Verschleppung der Bakterien die vital gefärbten Macrophagen des Peritoneums die „Bacillenträger" abgeben, treten bei der Infektion mit Bacillen der Rindertuberkulose die Leukocyten des Blutstromes an die Stelle der peritonealen Macrophagen.

Welches hervorragende Hilfsmittel für derartige Studien die vitale Färbung ist, bedarf nach dem ausgeführten keiner besonderen Begründung.

Ich komme noch auf die prinzipiell wichtige Zellschädigung, welche die vitale Färbung an den bacillenhaltigen Zellen des Peritoneums aufgedeckt hat, noch ausführlich zurück.

VII.

Ueber experimentelle Organdegeneration, speziell der Leber.

Nicht minder wichtige Dienste leistet die vitale Färbung beim Studium von Degeneration parenchymatöser Organe, unter denen ich als Beispiel die Leber gewählt habe, aus Gründen, die später genauer erörtert werden sollen. In neuester Zeit hat Pari unter Ribbert's Leitung „über die Verwendbarkeit vitaler Carmineinspritzung für die pathologische Anatomie" gearbeitet und einen sehr wichtigen Beitrag zu der uns interessierenden Frage geliefert. Er hat nach Erfrierung und Traumen, vor allem aber beim mechanischen und toxischen Icterus, desgleichen bei Hydronephrose, Urämie und Phloridzindiabetes an dem funktionierenden Parenchym von Leber, Nebenniere, Pankreas und am Herzmuskel Schädigungen vermittelst der vitalen Carminmethode nachgewiesen, die den bisherigen Untersuchungsmethoden nicht zugänglich waren. In der Hauptsache bestanden diese Schädigungen an der Leberzelle z. B. darin, daß dieselbe in ihrem Protoplasma die unter normalen Verhältnissen durch Carmininjektion nachweisbare Granula vermissen ließ, daß ferner bei schweren Schädigungen die Leberzellen eine vitale Carminfärbung des Kerns und eine diffuse ihres Protoplasmas annahmen. Solche geschädigten Zellterritorien hoben sich durch ihre veränderten Tinctionsverhältnisse von den „normal" sich verhaltenden auf das schärfste ab. „Außer dem anatomischen Zustande wurde auf dem Wege der vitalen Färbung auch der funktionelle gezeigt." „Im mikroskopischen Präparat die Funktionen der Zelle sichtbar zu machen, ist das höchste, was man von einer pathologisch-anatomischen Methode verlangen kann." (Pari S. 26.)

1. Icterogen-Vergiftung.

Meine pathologisch-anatomischen Studien an der Leber sind in hohem Maße gefördert worden durch ein Präparat, Icterogen genannt, das ich der Güte seiner Exzellenz des Geh.-Rats Ehrlich verdanke. In seinem bekannten Vortrage über den jetzigen Stand der Chemotherapie berichtet Ehrlich über das Icterogen wie folgt (S. 25):

„Ich hatte mir weiterhin aus bald ersichtlichen Gründen durch Kombination von Acetonylaceton und Arsanilsäure die entsprechende Dimethylpyrrol-Verbindung herstellen lassen. Diese von Herrn Dr. Schmitz hergestellte Verbindung erwies sich im Tierexperiment 20—30 mal giftiger bei fehlender therapeutischer Wirkung. Dagegen trat eine neue Akzidenz ein, darin bestehend, daß durch Behandlung mit diesem Stoff in kleinen Dosen sowohl bei der Maus als auch bei Ratte und Meerschweinchen, ein schwerer, tödlich verlaufender Icterus (Gelbsucht) auftrat. Am einfachsten erklärt sich dies dadurch, daß in der Leber, welche an erster Stelle die Verarbeitung von Stoffwechselprodukten, wie Urobilin, Bilirnbin, Hydrobilirubin etc. zu

besorgen hat, Gruppierungen vorhanden sind, die eine besondere Verwandtschaft zu Pyrrolresten haben und diese daher an sich reißen. *So würde also das eingeführte Pyrrolarsanilat mit Hilfe seines Pyrrolrestes primo loco in der Leber verankert werden*, das daher in diesem Organ vorwiegend sich konzentriert, um dann durch eine nachträgliche Vereinigung mit den in der Leber vorhandenen Arsenreceptoren seine definitive schädliche Wirkung in Aktion treten zu lassen. Es würde also in diesem und ähnlichen Fällen sich um eine zweifache Verankerung handeln, die an den beiden funktionierenden Gruppen des Komplexes stattfindet. Solche Doppelverankerungen wären ja, wenn man eine starre Beschaffenheit des Leberprotoplasmas annehmen wollte, außerordentlich schwer verständlich, sind aber leicht erklärlich, wenn man das Leberprotoplasma als ein Aggregat kleinster, gegeneinander verschiebbarer Partikelchen auffaßt."

*) Die Anwendung des Präparats geschieht derart, daß man sich Lösungen desselben von 1 zu 5000, 1 zu 7500 und 1 zu 10000 herstellt und für je 20 g Tierkörper 1 ccm der betreffenden Lösung subkutan oder intraperitoneal einspritzt, die Wirkung ist in beiden Anwendungsformen die gleiche. Verwendet man die starke Lösung, so macht die Maus nach der Injektion einen kranken Eindruck. Die Freßlust schwindet, das Tier sitzt regungslos zusammengehockt. Dieser Zustand kann 24—48 Stunden andauern. Allmählich erholt sich das Tier, wobei ein über den ganzen Körper sich ausdehnender Icterus zustande kommt. Die einzelnen Phasen der zunehmenden und allmählich schwindenden Gelbsucht sind am schönsten an den Ohren des Versuchstieres zu erkennen. Etwa 3 Wochen nach der Einspritzung kann das Tier, falls es gegen das eingeführte Gift nicht zu empfindlich ist, sich vollständig erholen, so daß man eine zweite und nach dem nötigen Intervall noch eine dritte Injektion vornehmen kann, wobei stets der gleiche Turnus der klinischen Erscheinung beobachtet wird. Ich habe solche Tiere bis 3 Monate nach der ersten Einspritzung am Leben erhalten. Neben ungefärbten Tieren habe ich sehr ausgiebig auch solche verwandt, bei denen die vitale Färbung entweder vorausgeschickt, oder im Verlaufe des Versuchs zur Anwendung kam. Interessant war, daß einzelne Versuchstiere, bei denen eine zweimalige Dosis von Icterogen verabreicht wurde, noch 16 Injektionen einer 1%igen Isaminlösung ohne Schaden vertrugen. Somit war es uns möglich, die mannigfachsten Stadien der Icterogen-Wirkung unter Benutzung der vitalen Färbemethode zu verfolgen. Wir haben sogar an vital gefärbten mit zweifacher Dosis von Icterogen behandelten Tieren noch intraperitoneal Injektionen von chinesischer Tusche vornehmen können, um über die „funktionelle" Leistungsfähigkeit der *Kupffer*'schen Sternzellen Aufschluß zu erlangen.

Wie zu erwarten, waren die hochgradigsten *primären* Veränderungen nach der Icterogen-Injektion an der Leber zu erkennen. Dieselben gaben sich als miliare Nekrosen zu erkennen, die je nach der Empfindlichkeit des Tieres und der Höhe der Dosis variierten. Waren nur winzige Nekrosen der Injektion gefolgt, so lagen sie mit Vorliebe an dem konvexen Leberrand. Sie konnten aber scheinbar regellos auch in der Mitte der Leberlappen auftreten. Hierbei ließ sich aber mit größter Sicherheit feststellen, daß die *Herde* der Peripherie des Acinus angehörten. Häufig, namentlich nach

wiederholter Injektion, grenzten 2 derartige Herde aneinander. Dann konnte es sich ereignen, daß von dem ganzen Acinus nur eine schmale Zone Lebergewebes um die Zentralvene erhalten blieb. Bei Anwendung geeigneter Färbemethoden (vor allem der Fibrinfärbung nach Weigert, oder der Gallen-Kapillaren-Färbung nach Eppinger) trat eine sehr schöne und scharfe Färbung der Erytrocyten zutage. So konnte man feststellen, daß die Blutkapillaren des nekrotischen Bezirkes noch vorhanden, aber von spärlichen Erytrocyten durchflossen waren, trotzdem in der Peripherie des Herdes die Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt waren. Die Kapillarwände des nekrotischen Bezirkes hoben sich von den absterbenden Leberzellen scharf ab. Bei frischen Nekrosen war der Herd von grünlichem Gallenfarbstoff diffus tingiert (Taf. XXIV, Fig. 1), die Leberzellen hatten noch einen gut färbbaren Kern, die Zellkonturen waren noch ganz unverändert erhalten. Aber bei Anwendung der mannigfachsten Protoplasma-Färbungen stellte sich heraus, daß in dem absterbenden Herd das Protoplasma der Leberzellen gegenüber der gesunden Umgebung verändert war. Färbte man ein solches Präparat mit Sudan, Osmiumsäure, oder anderen fettfärbenden Mitteln, so stellte man die überaus wichtige Tatsache fest, daß die peripheren Zellen des Nekrosenherdes mit feinsten Fetttröpfchen gefüllt waren, während nach dem Zentrum des Herdes zu die intracelluläre Fettansammlung immer spärlicher wurde, um in den zentralen Zellen ganz zu schwinden. Diese Fettspeicherung in den absterbenden Zellen war ganz unabhängig von einer ähnlichen, in den umgebenden gesunden Leberzellen, welche in der Regel ganz frei von Fett erscheinen. Sonderbarerweise konnten solche schneeweiß aussehenden Nekrosenherde wochen- ja monatelang ganz unverändert bleiben, ohne daß eine „Organisation" der coagulationsnekrotischen Leberzellen, eine Verkalkung, oder sonstige sekundäre Alteration derselben eingetreten wäre. Sonderbarerweise ließen sich nur sehr spärliche Mitosen an Leberzellen in der Umgebung der Nekrose nachweisen, trotzdem daß eine „vitale" Fixation in der wiederholt beschriebenen Weise vorgenommen wurde.

Außerordentlich lange blieb die vitale Färbung der Kupffer'schen Sternzellen in den nekrotischen Bezirken erhalten. Aber auch an ihnen zeigte sich, daß die vitale Färbung ganz besonders an solchen Zellen intakt blieb, die der Peripherie des Nekroseherdes angehörten. Kombinierte man den Icterogenversuch mit einer intraperitonealen Injektion von chinesischer Tusche, so zeigte sich die interessante Tatsache, daß die vital gefärbten Sternzellen der gesunden Umgebung des Nekroseherdes die Tusche mit großer Gier aufnahmen, während die vital gefärbten Sternzellen des Nekroseherdes von Tusche freiblieben.

Nahm man nun nach der oben erwähnten Methode Gefäßinjektionen mit Pelikantinte vor, so sah man an der vorzüglich injicierten Leber die

Nekroseherde ausgespart (Taf. XXIII, Fig. 2). Rings um die Peripherie des Herdes konnten die Kapillaren stark ausgedehnt erscheinen, in dem Herde selbst drang die Injektionsmasse nicht ein. Dafür fiel es uns auf, daß bei größeren Herden der Leberoberfläche, welche eine *exquisite Keilform* hatten, also echte „anämische Infarkte" darstellten, die Gefäßinjektionen des den „Infarkt versorgenden Gefäßes" bis unmittelbar an die Spitze desselben gelangte, um hier plötzlich aufzuhören. Schon diese Injektionsversuche mußten unsere Aufmerksamkeit auf Gefäßverstopfung, als mögliche Ursache der Nekrose lenken. Doch ehe wir hiervon mehr berichten, sei einer anderen sehr charakteristischen Leberveränderung gedacht.

Das farblose Bild (Taf. XXIV, Fig. 2) der miliaren Nekrose wurde bald ein außerordentlich buntes dadurch, daß in die die interlobulären Gefäße einhüllenden Lymphräume vital gefärbte Zellen einströmten. Wieder hatten wir ein Bild vor uns wie bei der „Hühnertuberkulose" und den Carminversuchen. *Peritoneale Macrophagen* waren in der Leber auf dem Lymphwege eingedrungen. Sie lagen zunächst subendothelial in Begleitung der intralobulären Gefäße. Sehr bald traten sie aber auch herdweise im Innern des Acinus auf. Der Kontrast zwischen dem farblosen Nekroseherd und den vital gefärbten blauen Macrophagenhaufen war ein überaus auffallender. An den Macrophagen war aber auch eine Aenderung aufgefallen. Die schöne Granulastruktur, wie man sie an den Netzzellen so deutlich erkennt, war an ihnen verwachsen, ja zum Teil ganz aufgehoben, die ganze Zelle war diffus blau gefärbt. Die Ursache dieser Veränderung des Macrophagen gegenüber vitalen Farbstoffen deckte die Sudanfärbung auf. Wir hatten es mit Macrophagen zu tun, deren Protoplasma *dicht mit Fett infiltriert war*. Auch an Sudanpräparaten, die mit Hämatoxylin nachgefärbt waren, fielen diese gelben Zellenkolonien in dem übrigen blauen Gesichtsfelde sehr auf (Taf. XXIII, Fig. 1). Ganz überraschend waren aber weitere Präparate, welche zeigten, daß die „fettinfiltrierten" Makrophagen ihre amöboide Beweglichkeit nicht verloren hatten. Sie strömten dem Nekroseherd zu und drangen an seiner Peripherie in Scharen ein, so daß endlich auch der Nekroseherd vital gefärbt erschien. Die vitale Färbung rührte natürlich von den Macrophagen her.

In diesem Stadium konnte der Prozeß lange stehen bleiben. Ja zuweilen war die Macrophagen-Einwanderung in die Nekrosenherde nur eine geringfügige, ihre Peripherie betreffende, oder aber sie kam überhaupt nicht zustande. Wieder in anderen Fällen trat verhältnismäßig rasch eine „Erholung" der Leber ein. Die Nekrosenherde wurden *bindegewebig organisiert und die ganze Leber bot das Bild einer diffusen Lebercirrhose dar* (Taf. XXIII, Fig. 2).

Noch immer hatten wir eine Erklärung für die Genese der Nekrosen und den Icterus nicht gewonnen. Wie verhielt sich die Leber etwa am zweiten bis vierten Tage nach der Injektion? Hier fanden wir Veränderungen,

die lebhaft an das erste Stadium einer Phosphorvergiftung erinnerten. Die ganze Leber war (so zeigte Sudanfärbung) fettig infiltriert. Diese fettige Infiltration traf im wesentlichen die Peripherie des Acinus; häufig war sie aber gleichmäßig über den ganzen Acinus verteilt. Ich muß aber betonen, daß die fettige Infiltration nicht etwa herdweise auftrat, sondern das ganze Organ mehr oder weniger betraf. Diese fettige Infiltration konnte also die alleinige Ursache der Nekrose und des Icterus nicht sein, da sehr allmählich die Leber zur Norm zurückkehrte, insofern als die fettige Infiltration sich zurückbildete und eine Fettinfiltration lediglich im Gebiete der späteren Nekrose verblieb.

Ein günstiger Zufall hat die fehlende Erklärung uns gebracht. Bei Versuchen, über die später genau berichtet werden soll, bei denen wir eine Icterogen-Behandlung von Tumoren versucht haben, da fanden wir nach einer zweiten Icterogen-Einspritzung wieder die vorhin geschilderten großen, keilförmigen Infarkte neben den kleineren Herden. Es ließen sich mit größter Schärfe in vielen Gefäßstämmchen, welche direkt in die Infarkte einmündeten, weiße Thromben erkennen (Taf. XVI, Fig. 3). Außerordentlich elegant gestaltete sich dieser Nachweis an der Gabelungsstelle eines größeren Pfortaderstämmchens. Ein abgehender Ast, vollständig thrombosiert, war durch die ganze Länge des Infarktes zu verfolgen, während der benachbarte ein unverändertes Lumen darbot. Wandveränderungen, vor allem Rundzellen-Infiltrationen, fehlten an den thrombosierten Gefäßen vollständig. Nach diesem ersten positiven Befund gelang es mir überaus häufig, größere und auch kleinste Thromben ganz besonders mit Hilfe der Weigert'schen Fibrinfärbung zu entdecken. Ein äußerst feines Fachwerk hob sich in dem sonst ganz homogen erscheinenden Thrombus ab.

Wie groß war unser Erstaunen und unsere Freude, als wir weiter in einer Reihe von Präparaten gleichsam auf „vitalem Wege" die Resorptionsverhältnisse der Galle verfolgen konnten. Neben den Nekrosenherden (Taf. XVI, Fig. 3) lagen cysternenartig, mächtig erweiterte Lymphräume mit hellgelber Galle erfüllt. In einzelne von ihnen waren bereits Macrophagen gelangt, auch diese hatten sich mit Gallenfarbstoff beladen und behielten denselben so fest, daß man die ganze Wanderung der Macrophagen an ihren gelben Einschlüssen verfolgen konnte.

Ganz besonders überrascht waren wir von der Untersuchung der betreffenden Tumoren. In ihrer Peripherie hatten sich die „ikterischen" Macrophagen auch angesammelt, sie waren sogar tief in ihr Inneres eingedrungen. Die Bedeutung dieses Befundes wird später bei genauer Beschreibung der „vitalen Reaktionen" von Tumoren deutlich werden.

Bei der Ausbildung der Nekrosen nach Icterogen-Vergiftung spielen also Thromben eine bedeutungsvolle Rolle. Die Resorption der aus den Leberzellen frei werdenden Gallen-Bestandteile wird von Lymphgefäßen besorgt. Ich brauche nach den bekannten Erfahrungen beim Menschen (Kaufmann S. 540) kaum zu erwähnen, daß es sich bei der Ausbildung solcher anämischer „Infarkte" nur um Thromben kleinster Pfortaderäste handeln kann, die jenseits der interlobulären Anastomose mit der Leberarterie liegen, oder aber um die Verstopfung von interlobulären Pfortaderästen selbst. Auch beim Menschen färben sich derartige nekrotische Massen bekanntlich grasgrün.

Wie klar wird nun das ganze Bild der „Icterogenleber" von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet. Die Verstopfung des Pfortaderastes erklärt das herdweise Versagen der Gefäß-Injektionen. Durch diesen Gefäßverschluß, der kaum plötzlich, sondern allmählich erfolgt (weißer Thrombus!) tritt ein langsames Absterben der Leberzellen ein. Demgemäß erhalten sich die Kerne lange Zeit. Sodann beginnt die Fettinfiltration als das erste Zeichen des gestörten Stoffwechsels innerhalb der Leberzellen. Bei den zentralen Zellen, welche von der Ernährungsquelle am weitesten entfernt sind, geht der Degenerationsprozeß rascher. Auch das Fett schwindet aus ihnen, sie wandeln sich in eine coagulationsnekrotische Masse um.

Aehnlich den Leberzellen verhalten sich die Sternzellen. Auch die an der Peripherie des Herdes gelegenen behalten am längsten die Fähigkeit, den vitalen Farbstoff in ihren Granulis zu fixieren. Dann tritt auch in ihnen eine Schädigung ein. Die Granulastruktur geht verloren, desgleichen der vitale Farbstoff, dagegen persistiert der Kern der farblosen Zelle noch lange und bleibt färbbar. Entsprechend ihrer Ausschaltung aus der Gefäßbahn nimmt selbst die noch intakt erscheinende Sternzelle an der Peripherie des Nekroseherdes keine chinesische Tusche mehr auf.

Eine auffällige Erscheinung bei unseren Icterogenversuchen war das Ausbleiben jeglicher Regeneration der nekrotischen Herde. Ja selbst bei geringer Verbreitung und geringer Ausdehnung der Nekrose konnte selbst eine bindegewebige Organisation derselben fehlen. Desgleichen hat auch die Untersuchung lebenswarm, nach unseren mehrfach beschriebenen Methoden fixierter Präparate ergeben, daß Mitosen in den Leberzellen auch in der Umgebung der Herde äußerst spärlich waren. Es mußte dies um so mehr auffallen, als die schönen Untersuchungen von Oppel gezeigt haben, wie unter dem Einflusse einer Phosphor-Vergiftung innerhalb einer kurzen Zeit eine totale Neubildung des gesamten Leberzellennetzes beim Kaninchen möglich ist (S. 67). Diese Neubildung gibt sich durch zahllose Mitosen in der Leber zu erkennen, die in den der Zentralvene anliegenden Leberzellen am häufigsten bemerkbar sind. Das abweichende Bild der „Icterogenleber" ist aber sofort ver-

ständlich, wenn wir berücksichtigen, daß es sich bei der Icterogen-Nekrose nicht um eine isolierte Schädigung der Leberzellen handelt, sondern vielmehr um eine solche der „Drüsenräume“ und deren Wandung. Unter „Drüsenräumen der Leber (Oppel S. 72) sind die in der Leber vom Leberzellen-Fachwerk ausgefüllten, innerhalb der Leberläppchen gelegenen, zwischen den Blutkapillaren und dem intralobulären Bindegewebe (Gitterfasern) ausgesparten Räume zu verstehen. Die Wand dieser Drüsenräume wird also gebildet von den die Leberzellen einerseits, wie die Blutbahn andererseits umspinnenden feinen Gitterfasern. Ferner sind am Aufbau der Wand der Drüsenräume beteiligt die Blutkapillaren mit ihren Endothelien und den Kupffer'schen Sternzellen, dann die Lymphräume der Leber mit ihrer Wandung, natürlich auch der Inhalt der Blut- und Lymphräume und endlich die bisher nur spärlich nachgewiesenen intralobulären Nervenfasern.“

Die Icterogenversuche zeigen daher, was die Regeneration der zugrunde gegangenen Leberzellen anbetrifft, die Richtigkeit der Schlußfolgerung Oppel's (S. 72). „Für eine vollständige und typische Regeneration des Leberzellen-Balkennetzes aus den alten Leberzellschläuchen ist von größter Wichtigkeit, daß die Drüsenräume, besonders deren Wandung nicht zerstört werden.“

Daß unter den Verhältnissen eine „Gewöhnung“ an die Giftdosis, die Ausbildung einer „schützenden ektoplasmatischen Randschicht der Leberzelle“ (Oppel) ausbleibt, wird völlig erklärlich, nachdem wir für den Tod der Leberzellen nicht das Gift als solches, sondern die von ihm bewirkte Thrombose als das wesentlichste Kausalmoment erkannt haben.

Bezüglich des von der Nekrose verschont bleibenden Leberparenchyms bei Icterogen-Vergiftung habe ich bereits erwähnt, daß die ausgedehnte fettige Infiltration desselben nur in den ersten Tagen nach der Giftinjektion bemerkbar wird, um nachher ganz zu verschwinden. Um so auffallender ist die Erscheinung, daß die „Icterogenleber“ nach Ablauf der akuten Vergiftungserscheinungen ganz außergewöhnlich glykogenreich wird. Selbst Wochen nach der Vergiftung ist dieser Glykogenreichtum der Leber ein auffälliges Symptom, dabei ist das Glykogen ausschließlich in den Leberzellen selbst nachweisbar. Weder die Macrophagen, noch die Nekrosen, noch die in der „Nekrobiose“ befindlichen Leberzellen nehmen die Glykogenfärbung an.

An den übrigen Organen der Unterleibshöhle habe ich nach Icterogen-Wirkung etwas Besonderes nicht gefunden. In der Niere trifft man, wie zu erwarten, in den abführenden Harnkanälchen Gallen-Farbstoff-Cylinder, die besonders reichlich, während des „akuten Icterus“ und unmittelbar nach seinem Abklingen sind. Ich habe besonders auf Befunde an der Nebenniere geachtet; weder durch die vitale Fär-

bung, noch durch eine Fett- und Glykogenfärbung ist etwas charakteristisches an ihr zu entdecken.

2. Cumarin-Vergiftung.

Unsere Untersuchungen an der Leber nach Icterogen-Vergiftung haben eine interessante Beleuchtung erfahren durch Experimente, welche denjenigen mit Icterogen analog mit Cumarin, Cocain ausgeführt wurden. Von dem Cumarin wissen wir durch die Angaben von Levaditi, daß es Lebernekrose veranlaßt. Er hat 2 Arten von Veränderungen der Leber an Mäusen, die mit Cumarin vergiftet waren, gefunden.

1. Eine „Coagulationsnekrose der Leberzellen mit gleichzeitiger Thrombenbildung in den Zentralvenen der Leberlobuli;
2. Herde mit stark erweiterten, manchmal geplatzten Kapillaren, die den Eindruck eines Angioma cavernosum zunächst erwecken".

„Die Nekrose mit Thrombenbildung in den intralobulären Venen und diese angiomatös aussehenden Herde sind örtlich immer voneinander getrennt, während erstere meist den oberen Leberlappen ergreifen, findet man letztere im peristomachalen Leberlappen. Aber beide Krankheitserscheinungen treten immer gleichzeitig in der Leber des mit Cumarin vergifteten Tieres auf." Sonderbarerweise gibt Levaditi an, daß er nirgends Thrombosen in den Pfortaderästen gefunden hat, um so häufiger in den Zentralvenen. „Die Tatsache", schreibt er, „ist jedenfalls interessant, daß die Verstopfung der Vene durch leukocytäre Thromben stets im Zentrum des Leberläppchens, also da, wo die Zellnekrose am ausgesprochendsten ist, sich findet, während in der Umgebung der Pfortaderäste, wo die Zellen verhältnismäßig gesund erhalten sind, auch keine Thrombosen zu entdecken sind. Man muß daraus schließen, daß die Thrombenbildung eine Folgeerscheinung der Zellnekrose ist. Somit wäre dann die Zellnekrose die Hauptwirkung der Cumarinvergiftung, gleichsam die unausbleibliche schädigende Folge, die dieses Gift in der Leber hervorruft" (S. 247).

Da Levaditi so ausführliche Untersuchungen mit Cumarin bei den verschiedensten Tieren unternommen hat, haben wir uns auf wenige beschränkt und zwar mit der Absicht, festzustellen, ob vermittelst der vitalen Färbung für die Beurteilung der Cumarinwirkung neue Gesichtspunkte zu gewinnen seien. Wir sind so verfahren, daß wir Mäuse zunächst mit hohen Dosen behandelten und zwar durch Verfütterung mit Cakes, die nach der Angabe von Ehrlich (Levaditi) mit 0,005—0,1 g Cumarin getränkt waren. Später haben wir die einfachere und besser zu dosierende Fütterung mit der Schlundsonde nach Marks angewandt; kleinere Dosen von 0,002 Cumarin in Intervallen von je 8 Tagen gegeben, wurden verhältnismäßig gut vertragen. Nur vorübergehend zeigen die Tiere ein Unbehagen. In der Leber sind dementsprechend auch die Befunde geringfügiger. Fettige Infiltrationen der

Leberzellen, perivaskuläre Anhäufung von vital gefärbten Macrophagen, zuweilen diffuse Ueberschwemmung der Leber mit solchen, von den K u p f f e r'schen Sternzellen auf das schärfste zu unterscheidenden, vital gefärbten Macrophagen sind die wesentlichsten histologischen Merkmale der c h r o n i s c h e n Cumarinvergiftung.

Wie ganz anders bei der akuten Vergiftung durch größere Dosen. Von der Leber bleiben nur wenige Inseln intakt. Ganz große Leberabschnitte, die fast ein Drittel eines ganzen Leberlappens betragen, verfallen der akuten Nekrose. Im Gebiete der Nekrose findet man die Trümmer der Leberzellen durchsetzt von Erytrocyten (Taf. XIX, Fig. 2). Die Leberzeichnung ist zwar noch erhalten, aber sie ist nur kenntlich an den mit Blut und Thrombusmassen erfüllten Zentralvenen. Aber auch g a n z g r o ß e P f o r t a d e r s t ä m m e zeigen derartige Thrombosen. Man kann den ganzen Zustand der Leber am besten vergleichen mit jener hämorrhagischen Infarcierung (sogenannter atrophischer Infarkt-Zahn), die K a u f m a n n (S. 545) als charakteristisch für den Verschluß eines Pfortaderastes beim Menschen beschreibt, wobei das Blut der Vena hepatica in den von der Vena portae nicht mehr gefüllten Bezirk zurückströmt.

Also auch die akute Cumarinvergiftung ruft an der Leber Nekrosen hervor, die aus G e f ä ß t h r o m b o s e n, allerdings weit ausgedehnterer Natur als beim Icterogen hervorgehen. . . Da der Tod des Versuchstiers in wenigen Stunden erfolgt, kann es bei der akuten Cumarinvergiftung zur Ausbildung eines Icterus nicht kommen.

Ich erwähnte, daß die chronische Vergiftung mit Cumarin g r ö b e r e L ä s i o n e n d e r L e b e r n i c h t v e r a n l a ß t. Um so auffallender erschien uns der Befund an der Niere und ganz besonders an der Nebenniere.

Die Nierenrinde konnte das Bild einer ganz ausgedehnten fettigen Infiltration darbieten, welche an den Tubulis contortis am stärksten ausgeprägt zu sein schien. An der Nebenniere sah man bei vitaler Färbung die übliche blaue Färbung der Rinde. Aber die blaugefärbten Massen waren nicht ausschließlich intracellulär gelegen. Man sah vielmehr zahllose feine und feinste blaue Körnchen bis in die Zona reticularis heranreichen. Besonders instruktive Bilder erhielt man durch Sudanfärbung. Hier waren die Rindenzellen derart mit orange gefärbten Tropfen vollgepfropft, daß vom Kern der Zellen nichts mehr zu erkennen war. In einzelnen Fällen betraf dieser Zustand der Rindenzellen den gesamten Querschnitt der Zona glomerulosa. Auch im Mark beobachtete man zuweilen herdweis fettig infiltrierte Zellinseln. Ich will gleich bemerken, daß ich a u c h b e i d e r c h r o n i s c h e n C o c a i n v e r g i f t u n g ähnliche Zustände sowohl an der Niere, wie auch an der Nebenniere beobachtet habe.

3. C o c a i n - V e r g i f t u n g.

Bei meinen Cocainversuchen habe ich, ebenso wie beim Cumarin, zwischen solchen zu unterscheiden, bei denen eine akute und chronische Vergif-

tung vorgenommen wurde. Die Leberveränderungen bei der chronischen Vergiftung sind durchaus denjenigen ähnlich, welche bei der chronischen Cumarinvergiftung beschrieben worden sind. Was die akuten Intoxikationen anbetrifft, so kann ich nur die Angaben *Ehrlich*'s bestätigen, „daß Cocain bei Mäusen eine ganz spezifische, schaumartige Degeneration der Leberzellen hervorruft" (S. 591).

Ich habe an meinen Präparaten den Eindruck gewonnen, als ob die um die *Zentralvene des Acinus* gelegenen Leberzellen eher und stärker affiziert werden als die peripheren.

4. Phosphor-Vergiftung.

Von einer Aufzählung meiner Befunde bei der Phosphor-Vergiftung sehe ich ab, da dieselben im wesentlichen mit denjenigen übereinstimmen, die wiederholt und in neuester Zeit so genau von *Oppel* dargestellt worden sind. Allein auch hierbei muß ich betonen, wie vermittelst der vitalen Färbung man auf das schönste die Beteiligung der vital gefärbten, aus der Peritonealhöhle, entlang den Lymphwegen eingewanderten, Macrophagen an dem Krankheitsprozeß verfolgen kann. Erst in den *späteren* Stadien der Vergiftung können sie zum Vorschein kommen und bilden die schon wiederholt beschriebenen Herde, welche subendothelial an den perivaskulären Lymphscheiden der Pfortaderästchen sich ansammeln.

Es sei mir gestattet, noch mit wenigen Worten der überaus interessanten Befunde zu gedenken, die wir bei der chronischen Phosphor-Vergiftung am *Netz* vital gefärbter Tiere erhoben haben. Hier fanden wir, *wie auch bei anderen Vergiftungen, die zu einer beträchtlichen Fettinfiltration der Leber*, beziehentlich „reparablen" Leberzellennekrose führen, erhebliche Veränderungen der tâches laiteuses, die sich vor allen Dingen darin äußerten, daß an Stelle der tâches laiteuses bei vital gefärbten Tieren blaue Flecke angetroffen wurden, die aus dicht gedrängten Haufen granulierter Zellen bestanden. Auch die „sekundären" tâches laiteuses der gefäßarmen Netzprovinzen nahmen an dieser Reaktion teil. Desgleichen fand man frei im Netz, wie auch ganz besonders in den breiten, die Gefäße begleitenden Bindegewebsstraßen granulierte, vital gefärbte Zellen.

Schon diese kursorischen Angaben über Cocain- und Phosphorvergiftung dürften genügen, um die Differenz in der Wirkung anderer Lebergifte, vor allem des Icterogens und des Cumarins, zu illustrieren. Bei den letzteren steht im Vordergrunde der Erscheinung die Thrombenbildung. Worauf dieselbe beruht, warum sie nur in der Leber auftritt und auch hier in so wechselnder Ausbreitung, darüber ließen sich mannigfache Vermutungen geltend machen, die aber einer durch tatsächliche Beobachtungen erhärteten Begründung entbehren würden. *Jedenfalls muß der ausschlaggebende Faktor in der spezifischen Einwirkung des*

Giftes auf die Leberzelle gesucht werden, eine Ansicht, die wie oben ausgeführt, für das Icterogen von Ehrlich, für das Cumarin von Levaditi schon ausgesprochen worden ist.

VIII.

Histochemische Untersuchungen über die von tierischen Parasiten erzeugten pathologischen Veränderungen.

1. Eingeweidewürmer. Von tierischen Parasiten, die ich in ihren Gewebsreaktionen mit der vitalen Methode untersuchen konnte, standen mir außer Trichinen nur Eingeweidewürmer zur Verfügung, die ich teils im Darm selbst, teils in der Leber vorgefunden habe. Bei den in der Mäuseleber vorgefundenen Parasiten, die bekanntlich gerade dort sehr gewöhnlich sind, handelt es sich meistens um encystierte Gebilde, die von einer zellenreichen bindegewebigen Kapsel umgeben waren. Es interessierte uns in erster Linie diese Kapsel (Taf. XXVI, Fig. 3). Dieselbe bestand aus faserigem Bindegewebe, das, abgesehen von zahlreichen polynukleären Leukocyten, vital gefärbte Macrophagcn in großer Menge enthielt. Diese Macrophagen sammelten sich mit Vorliebe an der innersten Schicht der Kapsel an, wo sie mehr und mehr ihre typische granuläre Struktur verloren, um schließlich in grobe blaue Körner zu zerfallen, die einen dichten blauen Ring um den Parasiten zu bilden schienen. Mit großer Leichtigkeit gelang der Nachweis, daß auch hier die Macrophagen aus den Lymphgefäßen der Leber stammten, wohin sie aus der Abdominalhöhle gewandert waren. Man konntc an geeigneten Schnitten den ganzen Weg verfolgen, den die Macrophagenzüge durchwanderten, um aus den perivaskulären Scheiden der Gefäße zum Parasiten zu gelangen. Auch in weiterer Entfernung von demselben traf man an den Pfortaderästen die runden Herde von vital gefärbten Macrophagen, die uns schon so häufig begegnet sind, für deren Genese wir das Peritoneum verantwortlich machen mußten.

2. Muskeltrichinen. Genau den gleichen Zellen begegnen wir wieder bei der Muskeltrichine der Ratte (Taf. XXV, Fig. 1 u. 2), sobald der Wurm die von ihm befallene Muskel-Primitivfaser zerstört und von dem angrenzenden Bindegewebe seine spindelförmige fibröse Kapsel erhalten hat. „An dem Pole der Kapsel, schreibt Kaufmann (S. 1182), entwickeln sich etwa nach einem Jahre Fettzellen im Bindcgewebe.“

Ueber die Herkunft dieser Zellen gibt die vitale Färbung eine klare Auskunft. Ich habe schon im ersten Teil (Taf. XVI, Fig. 24) eigentümliche, granulierte, vital gefärbte Zellen beschrieben, die im intermuskulären Bindegewebe gelegen, sich in langen Reihen der Muskel-Primitivfaser dicht anschließen. Von diesen Zellen stammen die „Fettzellen“ der Trichine zwar nicht, aber von ihren nächsten Verwandten, den noch frei beweglichen

„Pyrrolzellen", die in großer Menge sich im intermuskulären Bindegewebe bei der Trichinen-Infektion ansammeln. Sie können sich daselbst derart anhäufen, daß die Muskelbündel durch ihre Ansammlung weit auseinander gedrängt werden. Diese „granulierten Wanderzellen" treten nun, wie bei den Leberparasiten, direkt an die Trichinenkapsel heran, zunächst vereinzelt, dann in zunehmender Zahl. Allein durch die mechanischen Verhältnisse, die in der dichten Anlagerung der Trichinenspindel an benachbarte Muskelfasern zu suchen ist, entsteht die „polare" Ansammlung der „Fettzellen". Denn an Stellen, wo die Trichine am Muskelrande zur Entwicklung kommt, findet man dieselbe in ihrer ganzen Peripherie von solchen Zellen umgeben. Ferner sieht man da, wo in der gleichen Muskelfaser mehrere Trichinen sich festgesetzt haben und wo die Kapseln direkt aneinanderstoßen, daß die „Fettzellen" zweier benachbarten Kapseln miteinander zusammenhängen. Diese „Fettzellen" zeigen ein exquisit granuläres Protoplasma, dessen Granula lebhaft vital gefärbt werden (Taf. XXV, Fig. 2). In jeder Beziehung gleichen diese Zellen jenen, die im Netz angetroffen und von denen wir beobachtet haben, daß sie bei den mannigfachsten pathologischen Zuständen der Leber deren Lymphräume bevölkern.

Autochthon entstehen diese granulierten Macrophagen im intermuskulären Bindegewebe nicht, sie wandern vielmehr dorthin auf Grund des vom Parasiten ausgehenden chemotaktischen Reizes. Eine wesentliche Stütze findet diese Auffassung durch das Verhalten der im Muskelbindegewebe gelegenen Lymphdrüsen (Taf. XXV, Fig. 3, Fig. 1), die als dunkelblaue Flecke im mikroskopischen Bilde imponieren. Bei genauerem Zusehen lösen sich diese „blauen Flecke" in dichte Massen von Macrophagen auf, welche die Lymphräume der Drüsen vollpropfen und vom Randsinus an bis zum Drüsenhilus zu verfolgen sind. Wir werden noch genauer die Funktion dieser Macrophagen und ihre Bedeutung, speziell in der Peripherie von Parasiten kennen lernen.

Ich möchte zum Schluß nur noch eine merkwürdige Beobachtung notieren, die ich an einem Eingeweidewurm im Darm erheben konnte. Derselbe hatte sich an der betreffenden Stelle des Dünndarms so festgesetzt, daß er bei den mannigfachen Manipulationen, welche zur histologischen Untersuchung notwendig waren, fixiert blieb. Er beherbergte in seinen Ovarien zahlreiche Eier, von denen schon viele frei im Darmlumen lagen. Interessant war nun, daß von diesen Eiern mehrere Exemplare sich in die Lieberkühn'schen Drüsenepithelien eingebohrt hatten, so daß sie nur durch eine schmale Protoplasmazone von dem basal gelegenen Epithelkern getrennt waren. Ich hatte den Eindruck, als ob solche in die Epithelzellen eingewanderten Eier ihre „Schale" verloren hatten. Vielfach fanden sich im Lumen der Drüsen „leere Hüllen". Bemerkenswert war nun, daß im ganzen, vom Parasiten eingenommenen Darmbezirk, die

hohen Cylinderzellen der Drüsenschicht unter der Cuticularmembran reihenförmig angeordnete Glykogentropfen enthielten, von denen einige frei im Darmlumen lagen und insbesondere vom Protoplasma der Eizellen aufgenommen waren. Ich stehe nicht an, hier einen Zusammenhang zwischen dem Parasiten, beziehentlich seinen Eiern, und dem Glykogenreichtum des Drüsenepithels zu konstatieren, zumal, da in benachbarten Drüsen, in denen eine Einwanderung von Eiern nicht erfolgt, ein gleiches Verhalten der Epithelzellen nicht zu finden war.

IX.

Histochemische Untersuchungen über Wundheilung.

Soweit ich die Literatur übersehe, die Marchand in seinem klassischen Werke so erschöpfend berücksichtigt hat, bestehen eingehendere biochemische Untersuchungen auf dem Gebiete der Wundheilung noch nicht, trotzdem die histologischen Details derselben mit solcher Genauigkeit bereits erforscht worden sind. Der folgende bescheidene Beitrag hierzu soll und kann selbstverständlich den Gegenstand nicht erschöpfen. Er soll lediglich zu gleichgesinnten Untersuchungen anregen.

Ich habe die Wundheilung nur an glatten Schnittwunden der Haut, der Niere und der Leber verfolgt, indem ich an erster Stelle bei meinen Studien die vitale Färbung zugrunde legte. Daß peinlichste Asepsis bei den Versuchen beobachtet wurde, bedarf wohl keiner besonderen Versicherung. Die Hautmuskelwunden, welche in der Bauchwand angelegt wurden, habe ich durch Seidennähte geschlossen. Die Nierenwunden legte ich an der Konvexität des Organs und zwar im Sinne des Sektionsschnittes an. Diese sowie die Leberwunden habe ich ohne Naht gelassen, was mir um so statthafter erschien, als ein Klaffen der Wunde leicht vermieden werden konnte durch Schnitte, welche nicht zu tief in das Parenchym der Organe hineinreichten.

Ich will auch in diesem Abschnitte meiner Mitteilungen auf Beibringung einzelner Protokolle verzichten. In der Regel gelangten die Narben zwischen dem dritten Tage und der dritten Woche nach der Operation zur histologischen Untersuchung. Auch hier wurde die vitale Färbung entweder während des Versuchs begonnen, oder demselben vorausgeschickt. Die schönsten Bilder lieferten Versuchstiere, bei denen die Färbung „hochgetrieben" war. Es kann aber nicht genug betont werden, wie wichtig es ist, bei Untersuchungen auf Glykogen die Alkoholfixation „vital" vom Herzen vorzunehmen.

1. Glatte Schnittwunden der Haut.

Was zunächst die Hautwunden anbetrifft, so übergehe ich das erste Stadium der Wundverklebung, von der so überzeugend nachgewiesen worden

ist, daß es sich um eine durch Fibrinbildung bewirkte handelt. Schon das nächste Stadium der „Leukocyten-Invasionen" erfordert unser größtes Interesse. Wir können einen grundlegenden Unterschied in dem Verhalten der intra- und extravaskulären Leukocyten konstatieren. In den Kapillaren der Wundspalte und ihrer Umgebung findet man geradezu Ausgüsse von polynukleären Leukocyten, deren Protoplasma weder die vitale, noch die Glykogenfärbung annimmt. Extravaskulär gelegene Leukocyten dagegen, deren Kerne die bekannte Kleeblatt-Veränderung aufwiesen, zeigen in ihrem Protoplasma Glykogen, das in Form kleinster und auch gröberer Tropfen leuchtend rot bei der Best'schen Färbung hervortritt. Inzwischen hat sich das Bild der Wundspalte und ihrer weiteren Umgebung gewaltig verändert. Schon in meiner ersten Mitteilung habe ich darauf aufmerksam gemacht, wie an Stelle der geringsten Hautläsionen, bei Anwendung der vitalen Färbung hellblaue Flecke makroskopisch aufleuchten. Dieselben klingen gegen die weitere, noch unveränderte Haut ganz allmählich ab. Was bedeuten diese Flecke? Dieselben werden erzeugt durch das massenhafte Auftreten von großen granulierten, vital gefärbten einkernigen Zellen, welche in jeder Beziehung unseren bekannten Macrophagen der peritonealen Höhle entsprechen. Ein Blick auf Taf. XXVIII, Fig. 2 dürfte genügen, um zu zeigen, ein wie prachtvolles histologisches Bild eine Schnittwunde in diesem Stadium der Heilung darbietet, welches durch das Eindringen vital gefärbter Macrophagen charakterisiert ist.

Nun aber gewinnt das Bild an Mannigfaltigkeit durch eine weitere durchaus fesselnde Erscheinung. Die Macrophagen nehmen die frei in der Wundspalte liegenden Glykogentrümmer zerfallender Leukocyten und ebenso Leukocyten in toto auf. Demgemäß nimmt die Zahl der exsudierten Leukocyten successive ab. Aber auch die phagocytierenden Zellen ändern ihren Charakter. Die Granulastruktur wird undeutlicher, der vitale Farbstoff erscheint in gröberen Körnern, um später nach diffuser Färbung des Zellenprotoplasmas allmählich abzublassen. Mit diesen Veränderungen in der vitalen Färbbarkeit der Zellen vollzieht sich eine weitere Metamorphose derselben, welche darin besteht, daß jene charakteristische Formveränderung zustande kommt, wobei aus der runden Zelle allmählich eine spindelförmige wird, die nur an ihren Polen Spuren der vitalen Färbung noch erkennen läßt.

Unsere Schilderung wäre eine unvollkommene, wenn wir vital gefärbte Macrophagen nicht von einer anderen Seite noch beleuchten würden. Mit dem Beginn seiner, in der Wundspalte sich geltend machenden Phagocyten-Tätigkeit ändert sich außer der vitalen Tinction des Protoplasmas auch sein durch Farbstoffe nachweisbarer Fettgehalt. Im Anfang, da die Granulastruktur gut ausgebildet ist, wird durch Fettfarbstoffe nur eine leichte, äußerst feinkörnige gelbe Färbung erzielt. Dieselbe wird immer intensiver, so daß die Zelle von feinsten Fetttröpfchen erfüllt erscheint. Aber auch

die Fetttröpfchen schwinden allmählich, wenn die Umwandlung der runden zur Spindelzelle vor sich geht. Die junge Spindelzelle enthält genau, wie bei der vitalen Färbung, nur an ihrem Pole fein verteiltes Fett in allerfeinster „Emulsion". Demgemäß schwinden an der jungen Bindegewebszelle mit ihrer fortschreitenden Entwicklung, die durch vitale Färbung und Fettfarbstoff zu erkennenden „paraplasmatischen" Substanzen ihres Protoplasmas.

Aber nicht alle „Macrophagen" verhalten sich in der beschriebenen Weise. Zahlreiche unter ihnen scheinen durch „Mästung" zugrunde zu gehen; das in dem Protoplasma aufgestapelte Fett fließt zu immer größeren Kugeln zusammen. Endlich schwindet der Kern und mit dem Zerfall der Zelle wird Fett, wie auch „vital gefärbte Masse" frei, die besonders zum Aufbau des jungen Narbengewebes von neuem verwandt werden.

Ich muß es noch als eine offene Frage lassen, ob sämtliche Macrophagen der Wundspalte „eingewanderte" sind, ob, mit anderen Worten, sie die wesentlichsten Bausteine der jungen Narbe darstellen. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten werden, zu bestimmen, inwiefern die Ansicht Renauts und seiner Schüler zu Recht besteht, daß die aus der Bindegewebszelle hervorgehenden „Fibroblasten" den Charakter rhagiocriner Zellen wieder gewinnen. Wenn wir bedenken, daß speziell in der Haut auch die fixe Bindegewebszelle den vitalen Farbstoff in Form von Granulis fixiert, so halte ich es für durchaus wahrscheinlich, daß ihre Tochterzelle alle Eigenschaften der jungen Mutterzelle zurückerlangt, vor allem die der granulären Struktur, der Phagocytose, und der amöboiden Beweglichkeit. Desgleichen halte ich es für durchaus wahrscheinlich, daß die Fibroblasten sensi strictiori, die später auf dem Platz der Bindegewebs-Neubildungen erscheinen, als die eingewanderten Macrophagen, ihre Nährstoffe aus jenen Macrophagen erhalten, die eine „fortschreitende" Entwicklung zu Bindegewebszellen nicht durchmachen, vielmehr „stabil" bleiben, um bei zunehmender „Mästung" endlich zu zerfallen und ihre aufgespeicherten Nahrbestandteile in die junge Narbe zu deponieren. Alle diese Fragen gewinnen erheblich an Interesse, wenn wir bedenken, wie bald des näheren ausgeführt werden soll, daß die Embryonalhaut, ja die Haut des Neugeborenen bis mehrere Tage nach der Geburt, von vital gefärbten Wanderzellen dicht durchsetzt ist. Ich komme auf diese Verhältnisse näher zurück.

So interessant die Vorgänge an der Wundspalte selbst, so instruktiv sind auch diejenigen, welche an der Epidermis bemerkbar werden. Vor allem die Zellen des Stratum mucosum zeigen deutliche Glykogentinktion, welche sich so weit erstreckt, als durch die vitale Färbung charakterisiert, die Proliferationszone reicht. Jenseits derselben bleibt die Glykogenfärbung in der Epidermis aus. Wir stellen somit die interessante Tatsache fest, daß in der jun-

gen Epidermiszelle ebenso wie in ihrem embryonalen Vorläufer Glykogen tinktoriell nachweisbar wird.

2. Schnittwunden der Niere.

Was die Heilung von Nierenwunden anbetrifft, so haben meine Untersuchungen im wesentlichen eine Bestätigung der bekannten Befunde von Barth ergeben (cf. Marchand S. 319). Die Nierennarbe ist eine bindegewebige. Es bilden sich in derselben neue schmale Kanälchen, die ebenso wie die benachbarten des unverletzten Parenchyms den vitalen Farbstoff zur Ausscheidung bringen und zwar in derjenigen Form, wie ich sie in meiner ersten Mitteilung so genau dargelegt habe. Unsere Aufmerksamkeit bei der Heilung von Nierenwunden wird in erster Linie gefesselt durch die überaus interessanten Verhältnisse, die bei der Ausbildung der bindegewebigen Narbe bemerkbar werden. Wie von Barth und auch schon von anderen Autoren hervorgehoben wurde (cf. Marchand S. 321), steht „eine bis in den Hilus reichende Narbe der Schnittwunde mit der verdickten Kapsel in Zusammenhang". Diese Kapselverdickung deutet schon auf eine wichtige Bezugsquelle der Bindegewebsbildner. Bei Anwendung der vitalen Färbung erkennt man nämlich, daß von der Nierenoberfläche her zahlreiche vital gefärbte Macrophagen des Peritoneums in die Wundspalte eindringen, bis in das äußerste Ende der Wunde gelangen, um hier bis zu ihrer endgültigen Umwandlung zu Bindegewebe nachweisbar zu bleiben. Es wiederholen sich alle Wandlungen an den Macrophagen, welche ich gelegentlich der Heilung von Schnittwunden der Haut ausführlich beschrieben habe. Noch in späteren Stadien der Wundheilung ist die Kapselverdickung im Gebiete der Narbe als eine Anhäufung vital gefärbter Macrophagen zu erkennen. Inwiefern das „interstitielle" Gewebe der Niere sich an der Produktion der Narbe beteiligt, vermag ich nicht zu sagen. Jedenfalls bildet seine Wucherung nur eine Teilerscheinung zu der von der Serosa ausgehenden Zellneubildung.

3. Schnittwunden der Leber.

Auch bei der Heilung der Leberwunden spielen die Macrophagen eine bedeutungsvolle Rolle. Ich gehe auf die Beteiligung der Leberzellen und Gallengangs-Epithelien, die schon so häufig berücksichtigt worden sind (cf. Marchand S. 311) nicht näher ein. Nach meinen Erfahrungen kann eine Leberwunde ohne jede Bindegewebsnarbe, wie Podwyssozky es beschrieben hat, nicht heilen.

Interessant ist nun die Herkunft des Bindegewebes. Auch hier kann ich über die Beteiligung des interacinösen Bindegewebes nichts wesentliches aussagen. Ich weiß nur, daß ähnlich wie bei der Niere von der Leberoberfläche

aus vital gefärbte Macrophagen in die Wundspalte eindringen und hier ihre charakteristische Metamorphose erfahren. Bei der Leber tritt aber noch e i n e w e i t e r e E i g e n t ü m l i c h k e i t ein, die darin besteht, daß aus der Peritonealhöhle auf dem L y m p h w e g e Makrophagen in die wiederholt beschriebene perivaskulären Räume in großer Zahl einwandern, und zwar in weitem Umkreise der Verletzung, um von diesen Lymphwegen aus in die Wundspalte einzudringen. A l s o d i e L e b e r w u n d e e r h ä l t i h r e M a c r o p h a g e n v o n z w e i S e i t e n h e r, v o n d e m S e r o s a - ü b e r z u g e u n d v o n d e r P e r i t o n e a l h ö h l e s e l b s t a u f d e m U m w e g e d e r p e r i v a s k u l ä r e n L y m p h s p a l t e n.

Ich glaube, daß diese kurzen Bemerkungen über die Heilung von Schnittwunden der Haut, Niere und Leber genügen werden, um einerseits den Wert histochemischer Untersuchungsmethoden für die Wundheilungsprozesse zu erläutern, um aber andererseits auch zu zeigen, welche weitgehende Bedeutung jenen „Macrophagen" zugesprochen werden muß, die allenthalben im Bindegewebe vorhanden, am konzentriertesten aber in den tâches laiteuses des Peritoneums angehäuft sind. Welche Rolle fällt ihnen bei Entzündungsprozessen zu?

Hierüber kann ich mich sehr kurz fassen. Erzeugt man eine aseptische Entzündung etwa durch Einbringen von terpentingetränkten Hollunderstückchen in die Haut, so sieht man in unmittelbarer Umgebung solcher reizender Fremdkörper nur polynukleäre Leukocyten. In weiter Entfernung halten sich unsere vital gefärbten Macrophagen, gleichsam in großen Kolonnen marschbereit, um in das Entzündungsgebiet vorzudringen. Einzelne von ihnen gelangen auch dahin (Taf. XXVIII, Fig. 1), um nur rasch zu zerfallen und die Trümmer des vitalen Farbstoffes an der Stätte ihres Unterganges zu hinterlassen. Erst wenn das akute Entzündungsstadium vorüber ist und die Reparation des gesetzten Schadens beginnen kann, dann sehen wir auch unsere Macrophagen ähnlich wie bei der Narbenbildung werktätig hervortreten. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten werden, dieses skizzenhaft gehaltene Bild der Entzündung, soweit die vitale und andere histochemische Färbungsmethoden in Frage kommen, zu ergänzen.

X.

H i s t o c h e m i s c h e U n t e r s u c h u n g e n ü b e r b ö s a r t i g e G e s c h w ü l s t e.

Ich komme zu dem letzten wichtigen Kapitel meiner Untersuchungen, zu dem Verhalten bösartiger Geschwülste in histochemischer Beziehung. Wie wünschenswert es ist, gerade auf diesem Gebiete neue Gesichtspunkte zu gewinnen, möge schon daraus hervorgehen, daß, wie L a n g h a n s bereits hervorgehoben (S. 54), „der Stoffwechsel bei malignen Geschwülsten fast so gut wie unbekannt ist", „Ich kenne", schreibt er, „nur e i n e chemisch festgestellte Tatsache, welche auf den oft massenhaften Stoffverbrauch in malig-

nen Tumoren hinweist. Es ist die Anhäufung einer großen Menge von Schwefel in dem Pigment der melanotischen Sarkome. Da der Schwefel aus den Albuminaten stammen muß, so müssen letztere in kolossaler Menge zerstört werden. Es ist dies ein durchaus perverser Stoffwechsel, wo das Eiweiß sozusagen zugunsten des Farbstoffs liquidiert wird." Es bedarf wohl keiner weiteren Auseinandersetzung, wie diese Aussagen von Langhans in neuerer Zeit schon durch den Nachweis großer Stickstoffausscheidungen durch die Niere bei Krebskranken bestätigt worden sind. Es kommt aber für die genauere Beurteilung des „perversen Stoffwechsels" bei malignen Neubildungen darauf an, nicht allein die allgemeinen Veränderungen desselben zu bestimmen, sondern auch topische, d. h. in der Geschwulst selbst und den einzelnen Organsystemen zu lokalisierende. In diesem Sinne scheint mir die histochemische Geschwulstuntersuchung dazu berufen zu sein, eine bedeutungsvolle Rolle zu spielen. Es ist daher jede neue Untersuchungsmethode auf diesem Gebiete willkommen zu heißen.

1. Glykogengehalt.

Mit Recht haben nun die ausgezeichneten Untersuchungen von Langhans über Glykogen in pathologischen Neubildungen lebhaftestes Interesse wachgerufen, was schon aus der großen Zahl von Arbeiten hervorgeht, die bis in die neueste Zeit hinein diesen Gegenstand behandeln. Nach der ausführlichen Darstellung, welche diese Frage gerade in den letzten Jahren durch Gierke und Lubarsch erfahren hat, darf ich, was genauere Literaturangaben betrifft, auf diese Autoren verweisen. Wir haben das Stadium der bloßen Kasuistik nunmehr überwunden und können, gestützt auf die vortrefflichen Arbeiten speziell von Gierke und Lubarsch, die Bedeutung dieser Glykogenbefunde in Geschwülsten genauer formulieren.

Zunächst was das Vorkommen von Glykogen in Geschwülsten anbetrifft, so verdient die Zusammenfassung von Lubarsch, welche auf ausgedehntester Erfahrung beruht, die vollste Berücksichtigung. Für den Glykogengehalt von Geschwulstzellen kommen in Betracht:

1. „Die Abstammung von embryonalen und während der intra-uterin-Entwicklung entstehenden Geweben.
2. Die Abstammung von schon normaler Weise glykogenhaltigen Zellen (regelmäßiger Glykogengehalt der Enchondrome und Rhabdomyone, häufiger der Platten-Epithel-Tumoren).
3. Das Fehlen schleimiger und colloider Umwandlung, während Fett- und Glykogenablagerung häufig zusammen vorkommen.
4. Das Vorhandensein zahlreicher zarter Blutgefäße im Geschwulststroma und innige Beziehungen zwischen diesen und dem Geschwulstparenchym, wodurch leicht Kreislaufstörungen herbeigeführt werden (häufiger Glykogenbefund in Angiosarkomen und Endotheliomen, in gefäßreichen Adenomen der Niere etc.)."

Ich darf vielleicht daran erinnern, daß das Glykogen intracellulär, aber auch „frei in Spalten und Lücken der Gewebe“ wie auch innerhalb der Gefäße (Langhans S. 39) angetroffen wird und zwar meistens in Form von Kugeln, die an Größe derart variieren, daß sie kaum erkennbar bis zur Größe von Kernen und Zellen, ja nicht selten bis zu großen intravaskulären Konglomeraten anwachsen können (Langhans S. 39).

„Mit Vorliebe“, sagt Langhans, „liegen die Kugeln in der nächsten Nähe des Kerns, demselben seitlich an, oder sie umgeben ihn bei größerer Zahl ring- oder halbringförmig, fließen zu einem nieren- oder halbrundförmigen Körper zusammen, in dessen Hilus der Kern liegt“ (S. 39).

Nun hat Gierke mit großer Schärfe betont, daß man beim Auftreten von Glykogen in Geschwülsten streng unterscheiden muß zwischen Glykogen, das einem spezifischen Zellchemismus seine Entstehung verdankt, von jenem Glykogen, das nur auf Grund accidenteller Störungen (Entzündung, Nekrose etc.) in sonst glykogenfreien Tumoren beobachtet wird. Was die erste Art des Glykogens anbetrifft, die also aus einem spezifischen Zellchemismus hervorgeht, so kommen für diese in der Mehrzahl der Zellen, wie Lubarsch so treffend bemerkt, „ererbte Qualitäten der Zellen in Betracht“. „Die Embryonalzellen, auch wenn sie erst in späterer Zeit in Wucherung geraten und eine postembryonale Entwicklungsstufe erreicht haben, haben einen Teil ihrer embryonalen Lebenseigenschaften bewahrt“ (S. 227). Instruktiv in dieser Beziehung ist unsere Beobachtung über das Sichtbarwerden des Glykogens im Bronchial-Epithel bei tuberkulösen Processen der Lunge (cf. oben Taf. XX, Fig. 2).

Man könnte gegen diese Auffassung von Lubarsch u. A. einwenden, daß selbst in der Mamma, die weder im Embryonalleben noch während der Lactation Glykogen in ihren Epithelien zeigt, glykogenhaltige Carcinome gefunden worden sind. Abgesehen von der Erklärung Gierke's, daß in diesen Ausnahmefällen ein weitgehender Verlust des spezifischen Zellchemismus vorliegt (S. 804), möchte ich eine andere erwähnen, welche allerdings auf einer isoliert stehenden Beobachtung fußt, die von Creighton stammend größere Beachtung verdient. Creighton hat nämlich nachgewiesen, daß dem völlig entwickelten, spezifischen Zellchemismus der Mamma ein embryonales sowohl als auch im Extrauterin-Leben ein unreifes Stadium der Sekretion vorausgeht, bei dem in den Acinis der Mamma neben Mucin Glykogen angetroffen wird (S. 134). Die scheinbare Ausnahme, daß Mammacarcinome glykogenhaltig sein können, würde bei dem Zutreffen der Beobachtung von Creighton eine glänzende Bestätigung der Lehre von Lubarsch bedeuten.

Auf das accidentelle Vorkommen von Glykogen an Stellen der entzündeten oder zerfallenden Geschwulst brauche ich nach den überzeugenden und

wohl von keiner Seite widersprochenen Ausführungen Gierke's nieht näher einzugehen, wobei daran erinnert werden muß, daß aueh hier die Glykogenspeieherung an das Leben der Zellen unbedingt gebunden ist.

Dagegen soll später im Zusammenhang noeh die Frage besproehen werden, inwiefern eine ,,Glykogen-Wanderung" für das Erseheinen des Glykogens in Geschwülsten verantwortlieh zu maehen ist, ähnlieh wie Rosenfeld bekanntlieh eine Fettwanderung aus den Fettdepots und eine Ablagerung des gewanderten Fetts an bestimmten Körperstellen unter dem Einfluß gewisser physiologiseher und pathologiseher Zustände naehgewiesen hat.

Wie verhält es sieh nun mit dem Glykogengehalt jener malignen Tumoren der Maus und Ratte, die uns zur Verfügung standen, mit dem aus einem primären Mamma-Adenom hervorgegangenen Careinom, dem Sarkom und Chondrom. Am kürzesten kann ieh mieh über das Chondrom fassen. Hier hat die unter allen Kautelen ausgeführte Untersuehung (Alkohol-Injektion) die Anwesenheit von Glykogen allein in der bindegewebigen Gesehwulstkapsel und auch hier nur in geringer Menge ergeben. Das Glykogen war an freie Zellen gebunden, die seheinbar vom Fettgewebe abstammten. Einzelne soleher freier glykogenhaltigen Zellen wurden aueh in den peripheren Sehiehten des Chondroms angetroffen. Im Innern aueh des zerfallenden Chondroms fehlte sonderbarerweise Glykogen vollständig. Wir haben aber die wiehtige Tatsaehe zu verzeiehnen, daß im Chondrom, welehes aus einem primären Tumor zweifellos embryonalen Ursprungs (ef. Ehrlieh) hervorgegangen war, Glykogen fehlt, trotzdem daß embryonales Knorpelgewebe in der Regel glykogenhaltig ist. Man konnte daran denken, daß dureh die zahllosen Uebertragungen der Zelleharakter des Knorpels sieh verändert hätte. Dagegen sprieht die interessante Tatsache, daß ungeaehtet der zahllosen Chondrom-Impfungen, die im Institute von Ehrlieh sehon gemaeht worden sind, die Zellen der Knorpelgeschwulst und zwar die an der Peripherie des Impftumors gelegenen, also die jüngste Generation, eine durch vitale Neutralrotfärbung deutlieh naehweisbare Granulastruktur bewahrt haben. Die prinzipielle Bedeutung dieses Befundes wird aus der Bespreehung des Fettgehaltes der Chondrome deutlieh hervorgehen. Also Aenderung des Zelleharakters ist für das fehlende Glykogen in unserem Chondrom nieht verantwortlieh zu maehen. Ieh glaube vielmehr eine andere Tatsaehe erwähnen zu dürfen. Ich habe bei Bespreehung des Glykogengehaltes im embryonalen Knorpel betont, wie Glykogen vorwiegend in solehem Knorpel ersehcint, der später der Ossifikation verfällt. Hiervon kann kaum die Rede sein bei der von Ehrlieh in der Bauehhöhle der Maus angetroffenen Knorpelgeschwulst, deren histologisehes Verhalten aueh sonst so weitgehende Differenzen von dem normalen Knorpel dargeboten hat.

Aueh beim Sarkom war das Glykogen im wesentliehen an der Gesehwulst-

peripherie anzutreffen, zuweilen aber auch an der Grenzschicht von Nekrosen. An beiden Fundstätten war der Glykogengehalt ein außerordentlich spärlicher. Dürfen wir daraus schließen, daß Glykogen für diesen so überaus virulenten Geschwulsttypus einen entbehrlichen Wuchs- oder Nahrstoff darstellt? Dagegen sprechen sehr sonderbare Befunde, welche wir insbesondere bei dem Rattensarkom erhoben haben. Fast ausnahmslos fanden wir die Leber dieser Versuchstiere im Zustande der dichtesten „Glykogen-Infiltration", welche sogar jene Glykogen-Infiltration an Intensität übertreffen konnte, die wir bei graviden Ratten vorfanden. Abgesehen von der Leber fanden wir das Glykogen dicht die Zellen desjenigen Fettgewebes infiltrierend, welches die Niere umhüllt und die Niere mit der Nebenniere verbindet (Taf. XXX, Fig. 1 u. 2). Hierbei muß ausdrücklich bemerkt werden, daß weder die Niere selbst noch die Nebenniere Glykogen enthalten. Kontrolluntersuchungen, die wir an normalen und graviden Ratten angestellt haben, zeigten, daß unter physiologischen Verhältnissen das Fettgewebe der Nierenkapsel glykogenfrei ist. Ich habe den gleichen Befund wie bei der sarkomatösen Ratte auch in einzelnen Fällen bei der carcinomatösen Maus, allerdings nicht so stark ausgesprochen, erhoben. Stets war das Fettgewebe in der Umgebung der Niere die einzige Stelle, an welcher Glykogen im Fettgewebe von mir gefunden worden ist.

Solche Glykogenbefunde im Fettgewebe stehen nicht mehr vereinzelt da. Gierke fand es in dem spärlichen interacinösen Fettgewebe der Mamma eines graviden Kaninchens, Creighton bei dem Igel und zwar am Ende des Winterschlafes in dem die Genitalorgane umhüllenden Fettgewebe, vor allem aber in dem Fettgewebe, das die „Winterschlafdrüse" einhüllt.

Aus neuerer Zeit erwähne ich die wichtigen Beobachtungen Best's von glykogenhaltigem Fettgewebe eines „Phloridzin-Kaninchens". Endlich haben Gierke und Devaux gezeigt, daß beim Meerschweinchen auch das Fettgewebe mit der Kohlenhydrat-Verarbeitung in Beziehung steht. „Offenbar, schreibt Gierke, wird auch diese Funktion durch das Phloridzin gesteigert". Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß Glykogen im Fettgewebe selbst erscheint, wenn die glykogenbildende Fähigkeit der Organe gesteigert wird. Dementsprechend gehen wir in unseren Fällen kaum fehl, zumal wenn wir den stark positiven Leberbefund berücksichtigen, wenn wir annehmen, daß von der malignen Geschwulst speziell vom Rattensarkom ein funktioneller Reiz zur Glykogenbildung ausgeht, der demjenigen des Foetus gleich werden kann.

Endlich ein Wort über das Verhalten der Carcinome. In ihnen ist der positive Glykogenbefund ein häufiger, allerdings nicht in der Peripherie der Geschwulst, sondern allein in ihrem Zentrum und zwar ausgesprochenermaßen in der Grenzschicht von Nekrosen. Das Glykogen tritt auf in Gestalt von leuchtend roten Tropfen, die in jeder Beziehung sich

so verhalten, wie sie Langhans (cf. obiges Zitat) beschrieben hat. Ich habe sie nur in Gefäßen vermißt, dagegen habe ich sie intracellulär angetroffen und zwar in der Nähe des Kerns von Zellen, die unmittelbar an die Nekrose angrenzen und augenscheinlich in der Nekrobiose begriffen waren. In den nekrotischen Massen selbst fehlten sie. Auch bei der carcinomatösen Maus war der Glykogenbefund der Leber fast ausnahmslos ein positiver.

2. Fett- und Eisengehalt.

In Verbindung mit dem Glykogen mögen die Fettbefunde erwähnt werden, die ich bei unseren malignen Tumoren angetroffen habe. Ich darf wohl vorausschicken, „daß Fett, wie Ritter schreibt, in normalen Carcinomgeweben vielfach ganz fehlt (S. 427)". „Wo Fett reichlich vorhanden ist, da ist es in kleinen Herden durch die ganze nekrotische Masse zerstreut. In den größeren Herden ist es meist nur an der Grenze zwischen nekrotischem und normalem Carcinomgewebe; in den normalen Krebszellen sind dann nur Spuren von Fett, selten mehr vorhanden." „Das Zentrum des nekrotischen Herdes ist oft vollkommen fettfrei."

Im wesentlichen stimmen mit den Angaben von Ritter diejenigen von Sata überein. Er hat auch für Sarkome festgestellt, daß „in Sarkomenzellen Fettkörnchen nicht reichlich zu finden sind". Nun hat Sata abweichend von Ritter festgestellt, „daß Fett auch in jungen Alveolen von Mamma-Carcinomen reichlich vorkommen kann, also da wo die jungen Zellen lebhaft wuchern". Selbst die Bindegewebszellen des Stromas am Rande solcher Alveolen enthalten reichlich Fett. Mit Recht betont daher Sata: „Nach diesem Befund (Seite 476) ist die Erklärung kaum zutreffend, daß das Fett in den angeführten Fällen immer durch Schädigung des Cellularlebens im Sinne einer fettigen Degeneration eingetreten sei, weil das Fett nicht nur an der direkten Grenze der Nekrose oder Verkäsung erscheint, sondern auch in weiterer Ausdehnung und weil es in den Geschwülsten ohne Nekrose ebenfalls zu finden ist".

Alle diese Widersprüche lösen sich in einfachster Weise, wenn wir für das Fett ebenso wie für das Glykogen daran festhalten, daß es in Geschwülsten als das Produkt eines spezifischen Zellchemismus, ebenso wie das Produkt einer durch accidentelle Zustände hervorgerufenen Nekrobiose anzusehen ist. In diesem Sinne mögen unsere Geschwülste als ein ausgezeichnetes Paradigma dienen.

Bei Sarkomen und Carcinomen habe ich das Fett ebenso wie Ritter und Sata ausschließlich an der nekrotischen Grenzschicht angetroffen, immer in Gestalt von intracellulären Tröpfchen und zwar in Zellen, welche auch sonstige Zeichen der beginnenden Nekrobiose darboten. Im Zentrum der Nekrose fehlte es völlig, während es auch frei in der den zerfallenden Zellen unmittelbar angren-

zenden Lage der Detritusmasse vorhanden war. In „normalen“ Carcinom- und Sarkomzellen sah ich Fett niemals.

Ganz anders die Chondrom-Geschwulst. Ich kann dieselbe kaum besser als in Ehrlich's eigenen Worten beschreiben (S. 66): „In einem sehr lockeren, teils ganz strukturlosen, teils fein fibrillären Gewebe, das auf keine Weise deutlich gefärbt werden konnte, liegen einzelne, oder zu Gruppen angeordnete Zellen, die fast durchweg von einer in ihrer Stärke sehr variierenden Kapsel eingeschlossen sind. Zuweilen nur eben angedeutet, weist dieselbe an anderer Stelle eine beträchtliche Dicke auf. Die Zahl der in einer einzigen Kapsel liegenden Zellen schwankt außerordentlich, ohne daß sich hieraus eine Beziehung zur Mächtigkeit der Kapsel ergibt. Größere zusammenhängende Partien einer festeren Grundsubstanz wurden vollkommen vermißt. Die Zellen selbst lassen nur noch auf beschränkte Partien einen gut färbbaren Kern erkennen. Zum größten Teil sind sie nekrotisch und von ihrer Kapsel nicht deutlich zu trennen. Dagegen hebt sich an Mallory-Präparaten der rotgefärbte Inhalt von der tiefblauen Kapsel scharf ab. In der Peripherie des Tumors liegen die gut färbbaren Zellen in größerer Anzahl dicht beieinander und bilden so eine nur wenig Grundsubstanz aufweisende kompaktere Masse.“ Ueber den Blutgefäßreichtum dieser Tumoren habe ich an anderer Stelle genau berichtet.

So auffallend nun der Mangel an Glykogen, so bemerkenswert ist der Reichtum des Chondroms an Fett. Wie im embryonalen Knorpel erscheint das Fett in feinen Tröpfchen, welche in kleinen Häufchen die einzelnen Kerne oder deren Reste umgeben. Auch die jüngsten Zellen an der Peripherie des Tumors sind voll von Fetttröpfchen. Geht schließlich die Zelle zugrunde, namentlich innerhalb der großen Blutlachen, so ist von Fett in ihr nichts mehr zu sehen. Da wo die Nekrose ohne Blutung sich abspielt, sieht man in dem lockeren, die einzelnen Knorpelinseln trennenden strukturlosen Gewebe eine leuchtend diffuse Fettfärbung. Also im Chondrom haben wir zum Unterschiede von Carcinom und Sarkom es bei Fettaufspeicherung in den Knorpelzellen mit dem Produkt eines spezifischen Zellchemismus zu tun, nicht mit den accidentellen Folgezuständen einer Nekrobiose.

Wie gestaltet sich nun der Fettreichtum anderer Organe vorwiegend der Leber bei unseren Geschwulsttypen? In der Leber gehen als Folgeerscheinungen dieser Geschwulstimpfungen zweierlei verschiedene Prozesse vor sich. Daß eine starke Fettwanderung dahin erfolgt, geht schon daraus hervor, daß man so außerordentlich häufig in den zuführenden Gefäßen der Leber, ähnlich wie in den Uteringefäßen des graviden Uterus eine durch Sudan oder Scharlachrot distinkt zu färbende, mehr oder weniger breite fettige Hülle der Blutsäule antrifft. Am schönsten erkennt man diese fettige Hülle an den Verzweigungsstellen der Gefäße. Sobald die, ganz besonders

nach der intraperitonealen Geschwulstimpfung, eintretende Schädigung der Leberzellen sich geltend macht, so sehen wir eine diffuse fettige Infiltration der Leber, welche Bilder vortäuschen kann, wie wir sie bei der Phosphorvergiftung zu sehen gewohnt sind. In den ersten Stadien der Geschwulstentwicklung kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die „Fettwanderung" in die Leber eine beträchtliche ist. Mit der fortschreitenden Zunahme der Neubildung, vor allem wenn sie intraperitoneal verimpft worden ist, sieht man Veränderungen des Leberparenchyms sich entwickeln, welche die mannigfachsten Formen annehmen. Bald handelt es sich um diffuse, oder begrenzte fettige Infiltrationen, bald wieder sieht man „Schrumpfungen" der Zellen derart, daß die interacinösen Gefäß- und Bindegewebsstraßen an Breite zunehmen und die Zellen zusehends an Umfang einbüßen. Die Tinktion der Zellen wird eine schlechtere. Im Protoplasmakörper derselben können endlich vakuoläre Bildungen eintreten, die zu einer Auflösung der Zellen führen. Fast immer gehen diese Degenerationserscheinungen einher mit einer Fettspeicherung im Protoplasma.

Von diesen, an den Leberzellen selbst sich abspielenden Vorgängen sind andere zu trennen, welche in den perivaskulären Lymphräumen sich abspielen. Hier sieht man Anhäufungen von Lymphocyten und Plasmazellen in wechselnder Ausdehnung. D i e s e V o r g ä n g e e r r e i c h e n i h r e n H ö h e p u n k t i n d e r L e b e r d e r I m m u n - M a u s. Hier erhalten wir Bilder, wie sie Taf. XXVII, Fig. 1 u. 2 zur Darstellung bringt, Bilder, die durchaus an jene der embryonalen B l u t b i l d u n g innerhalb der Leber erinnern.

Bei einer anderen Gelegenheit (vergl. meine Studien zur Biologie bösartiger Neubildungen) habe ich schon ausführlich dargestellt, wie innig hämatopoetische Vorgänge während der embryonalen Entwicklung der Maus mit dem Auftreten von Plasmazellen in der Leber, Milz und Knochenmark verknüpft sind. Da wir nun bei malignen Tumoren der Maus außer Plasmazellen auch Megacaryocyten in den „embryonalen Bildungsstätten" der Leber vorfinden, so ist der Schluß sicherlich gestattet, daß unter dem Einflusse der Geschwulst e i n e g e s t e i g e r t e B l u t p r o d u k t i o n e r f o l g t. Am stärksten ist diese unter den Tumoren beim Chondrom der Fall. In dem Sinne der „gesteigerten Blutproduktion" sind auch die Befunde zu verwerten, die an der Milz und ganz besonders bei der intraperitonealen Impfung an den Lymphdrüsen der Unterleibshöhle zu erheben sind. An der Milz wurden die Plasmazellen nicht allein in der Pulpa in großer Zahl angetroffen, man konnte auch den ganzen Umwandlungsprozeß der Lymphocyten zu Plasmazellen in den Follikeln schön verfolgen, ganz ähnlich die Lymphdrüsen. Viele Plasmazellen häufen sich im Randsinus und den Lymphwegen der Markstränge an, aber auch in den Keimzentren selbst sieht man alle Uebergänge von Lymphocyten zu Plasmazellen. Wie die Plasmazellen bei intraperitonealen Tumoren sich um dieselben in ganz außergewöhnlichen Mengen anhäufen, ja selbst bis

in das Innere der Nekrose eindringen, habe ich bereits an anderer Stelle ausführlich geschildert.

Wir haben somit die wichtige Tatsache kennengelernt, daß maligne Geschwülste „eine Fernwirkung“ funktioneller und formativer Art derart ausüben, daß Glykogen und Fettspeicherung vor allem in der Leber erfolgen, daß aber maligne Geschwülste auch andererseits zu einer gesteigerten Blutbildung die Anregung geben.

Aber neben diesen „allgemeinen Wirkungen“ ist noch eine lokale ganz hervorragender Art zu erwähnen. In der Umgebung der Impfgeschwulst sammeln sich mit ihrer zunehmenden Entwicklung vital gefärbte, granulierte Macrophagen in geradezu stupender Menge an. Taf. XXIX, Fig. 1 u. 2 gibt nur eine schwache Vorstellung von dem histologischen Bilde eines solchen vital gefärbten Tumors. Diese Macrophagen-Reaktion scheint am stärksten beim Chondrom ausgesprochen zu sein, die Macrophagen selbst verhalten sich bei den einzelnen Tumoren verschieden. Beim Carcinom begleiten sie das Stroma und die Gefäße bis in ihre feinsten Verteilungen im Geschwulstparenchym. Viele von ihnen nehmen zweifellos auch Teil an der Stromabildung selbst. Aber in der Regel findet man sie ganz frei mit prachtvoll entwickelter, lebhaft gefärbter Granulastruktur den Gefäßchen angelagert. Aehnlich wie in Carcinomen sieht man im Chondrom die Macrophagen in dem bindegewebigen Stroma der Geschwulst. Aber schon hier trifft man vereinzelte Zellen, welche in die Knorpelinseln selbst eindringen, um allerdings hier zu zerfallen. Am stärksten ist diese intercelluläre Einwanderung der Macrophagen an der Peripherie des Sarkoms zu verfolgen. Direkt zwischen den Geschwulstzellen eingepreßt machen sie weite Wanderungen in das Innere der Neubildung, wo sie mehr und mehr zugrunde gehen.

Die Macrophagen-Reaktion ist an subkutanen Impftumoren viel stärker als an intraperitonealen ausgesprochen. Hier finden sich, wie schon erwähnt, außer Macrophagen Plasmazellen in der Geschwulst-Peripherie und im Gebiete der Nekrose. Sehr wahrscheinlich hängt diese Erscheinung damit zusammen, daß mit der zunehmenden Ausbreitung der intraperitonealen Geschwulst die Hauptbildungsstätte der Macrophagen, das Netz, zerstört wird.

Aber wie mächtig die „Attraktion“ der Geschwulst für die Macrophagen bleibt, zeigen unsere Carmin-Experimente, welche ergeben haben, daß selbst schwer mit Carminkörnern beladene Macrophagen in die innersten Partien des intraperitonealen Tumors eindringen. Ich darf auch an dieser Stelle nochmals an jenen eigentümlichen Befund erinnern, den wir bei Icterogen-Injektionen an intraperitoneal geimpften Versuchstieren erhoben haben. Die „ikterischen“ Macrophagen belagerten

die intraperitoneale Geschwulst, drangen auch bis in ihr Zentrum vor.

Ich muß noch jener seltenen Fälle gedenken, in denen das Carcinom und Chondrom in die Leber eingewachsen waren. Hier geschah das infiltrierende Tumorwachstum, ohne daß die geringste Reaktion von seiten des Leberstromas ausgelöst wurde. Nicht allein fehlten Rund- und Plasmazellen in der Geschwulst-Peripherie, auch die Macrophagen, welche unter so mannigfachen Reizzuständen in das Lymphgefäß-System der Leber von der Peritoneal-Höhle aus eindringen, waren abwesend. Beim Chondrom machte sich nur die spezifische „ängioplastische" Eigentümlichkeit der Geschwulstzellen darin geltend, daß dieselben die Leber-Kapillaren anbohrten und dadurch an der Grenzzone der Geschwulst große Hämorrhagien erzeugten.

Die gewaltige Macrophagen-Reaktion, die der wachsende maligne Tumor auslöst, regt zur Prüfung der Frage an, wie kommt dieselbe zustande und was ist ihre Bedeutung. Ich werde auf die Beantwortung derselben eingehen, wenn wir alsbald im Zusammenhang den Ursprung dieser Zellen und ihre Rolle bei den mannigfachen von uns geschilderten Zuständen erörtern.

Bezüglich des Eisenstoffwechsels der Geschwülste kann ich leider etwas wesentliches nicht berichten. Freies Eisen habe ich in wechselnder, niemals in größerer Menge ausschließlich an der Peripherie der Neubildung gefunden.

3. Celluläre Geschwulst-Reaktionen.

Noch ein Wort endlich über die „Immunitäts-Reaktion", wie dieselbe sich nach meinen bisherigen, erst im Anfangsstadium befindlichen Untersuchungen darstellt. Was meine Stellung zu der von Da Fano vertretenen Ansicht über die Rolle der Lymphocyten und Plasmazellen beim Zustande der Immunität anbetrifft, so habe ich dieselbe ausführlich in meinen Studien zur Biologie der bösartigen Neubildung dargelegt. Ausgehend von der differenten „cellulären" Reaktion der subkutanen und intraperitonealen Impfgeschwulst, glaubte ich ursprünglich an die Möglichkeit, daß die Immunität, zunächst eine lokale, sich auf ein Gewebssystem beschränkende sein könnte. Zur näheren Prüfung dieser Möglichkeit legte ich eine größere Versuchsreihe derart an, daß ich nach Herstellung einer absoluten, durch subkutane Impfung eines höchst „virulenten" Materials erlangte Immunität, an dem immunen Tier eine intraperitoneale Carcinom-Impfung vornehmen ließ. In der großen Mehrzahl der Fälle entwickelte sich der Pfröpfling nur ganz unerheblich, so daß man bei der Sektion die eingeführte nekrotische Geschwulstmasse von einem dichten Bindegewebsring eingehüllt fand. In einzelnen Fällen nahm aber der Tumor, der sehr langsam wuchs, doch größere Dimensionen, bis zu Bohnengröße an, wobei sich nachweisen ließ, daß die Zellen noch durchaus lebensfähig waren. Ich bin mit weiteren, mannigfach modifizierten Versuchen dieser Art noch beschäftigt, über die ich an anderer Stelle genauer berichten werde.

Läßt sich nun eine morphologische Grundlage für die zustande gekommene Immunität finden? Meine Studien richteten sich auf genaue Untersuchungen der Leber und Milz. In der Leber besteht zweifellos ein charakteristischer Befund, der aber weniger die Art der Gewebsveränderung, als vielmehr die Intensität derselben betrifft. Wie ich schon hervorhob, sieht das mikroskopische Bild der Leber einer immunen Maus durchaus demjenigen ähnlich, welches die Leber eines neugeborenen Tieres darbietet, bei dem noch eine ausgesprochene hämatopoetische Funktion vorliegt. Neben Megacariocyten befinden sich in den perivaskulären Lymphscheiden „Infiltrate" von Lymphocyten und Plasmazellen, bei vollständigem Fehlen etwaiger entzündlicher Gewebsveränderungen.

Weniger konstant ist der Befund an der Milz. Auch hier findet sich eine lebhafte Bildung von Plasmazellen in den Malpighischen Körperchen und eine Anhäufung derselben im Gebiete der Pulpa. In einzelnen Fällen ist mir aber eine andere Erscheinung aufgefallen, welche allerdings zu wenig konstant ist, als daß ich sie für einen charakteristischen Milzbefund bei meinen Tieren bezeichnen möchte. Sie besteht darin, daß bei erhaltenen Follikeln geradezu eine Sklerose der Pulpa vorliegt. Die Pulpa scheint in ein kern- und zellarmes derbes Bindegewebe umgewandelt zu sein. Ich erwähne ferner, daß in der Milz immuner Tiere sehr häufig ein ungewöhnlich großer Reichtum von „Riesenzellen" angetroffen wird.

Ich habe alle diese fragmentarischen Befunde nur aufgezählt, um eine Anregung zu weiteren morphologischen Studien auf dem Gebiete der künstlichen Geschwulst-Immunität zu geben.

XI.

Ehe ich zum Schlusse dieser Arbeit übergehe, zur Mitteilung der von mir unternommenen Versuche einer Geschwulst-Therapie, sollen einige Bemerkungen vorausgeschickt werden, welche die Fragen erörtern:

1. Welches ist die Ursprungsstätte und was ist die mutmaßliche Funktion jener vital zu färbenden, granulierten Elemente, die ich früher als Pyrrol-Zellen beschrieben und von denen wir durch unsere weiteren Untersuchungen gesehen haben, daß sie im gesunden und kranken Körper eine so bedeutungsvolle Rolle spielen?
2. Haben unsere Untersuchungen neue Aufschlüsse über die Wanderung blutlöslicher Nahrstoffe und die Bedingungen, unter denen diese Wanderung erfolgt, gebracht?

Bezüglich des morphologischen Charakters der „Pyrrol-Zellen" und ihre Beziehung zu anderen, im Bindegewebe sich aufhaltenden Formelementen, habe ich dem im ersten Teil ausgeführten etwas neues nicht hinzuzufügen. Ich habe absichtlich es vermieden, in diesen zweiten Teil meiner Untersuchungen die indifferente Bezeichnung „Pyrrol-Zellen" weiter zu führen,

zumal da nach dem heutigen Stande der vitalen Farbtechnik das Pyrrolblau mit gar vielen anderen Farbstoffen die Eigentümlichkeit teilt, die Granula dieser Zellen vital zu färben. Zur Vermeidung weitläufiger Auseinandersetzungen über das Verhältnis unserer Pyrrolzellen zu Zellen *gleichen Charakters*, aber *anderer Nomenklatur* will ich des weiteren nur kurzweg dieselben als „histiogene Wanderzellen" bezeichnen.

1. Ueber Funktion und Genese der Pyrrolzellen.

Zur Bestimmung ihrer Genese wäre es von großem Werte gewesen, diese Zellen im *embryonalen Körper* elektiv zu färben. Alle bisher von mir unternommenen Versuche im Uterus eine vitale Färbung des Embryos zu erzielen, sind fehlgeschlagen. Wenn auch die Versuchstiere eine sorgfältige, unter allen Kautelen der Asepsis ausgeführte Oeffnung des graviden Uterus und eine schwache Injektion vitaler Farbstoffe in dem Embryo gut überstanden, so erfolgte doch im Anschluß an den Eingriff die Ausstoßung der Frucht so rasch, daß im Embryo von einer gleichmäßigen Verteilung des Farbstoffes nicht die Rede sein konnte. Weitere Versuche sind im Gange. Ich sah mich daher darauf angewiesen, meine Bemühungen einer vitalen Färbung auf Tiere *innerhalb der ersten Tage post partum* zu beschränken. Ich verfüge über gelungene Präparate, die von Tieren am vierten, achten und zehnten Tage nach der Geburt gewonnen wurden. Für diejenigen meiner Leser, die diese Versuche wiederholen wollen, möchte ich bemerken, daß es ratsam ist, die vital gefärbten Tierchen im Dunkeln zu halten, da in der Regel das Muttertier dieselben zu vernichten trachtet, ja häufig auffrißt.

Solche Präparate aus den ersten Lebenstagen haben uns manchen wichtigen Aufschluß über die histiogene Wanderzelle gebracht. Zunächst haben wir die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß *wenige Tropfen* der vitalen Farblösung genügen, um beim jungen Tiere eine diffuse Blaufärbung der Haut zu erzielen. Dieses beruht darauf, daß im subkutanen Gewebe des Neugeborenen *ein dichtes Lager vital färbbarer Wanderzellen sich findet. Derartige Präparate erinnern, was die Zahl und Anordnung der vital gefärbten Zellen anbetrifft, durchaus an die Zustände, wie wir sie an der Haut, in der unmittelbaren Umgebung von Geschwülsten angetroffen haben.* Diese Wanderzellen sind im wesentlichen rund, aber bei ihren „Wanderungen" in die Cutis und vor allem in das intermuskuläre Gewebe nehmen sie die mannigfaltigsten Gestaltsveränderungen an, in jeder Beziehung passen sie sich, was Art und äußere Form anbetrifft, ihrer Umgebung an. Es war nun außerordentlich fesselnd, zu beobachten, wie Haufen solcher Wanderzellen aus der Subcutis sich in das Fettgewebe, vor allem aber in die intermuskulären Septen eindrängten und gleichsam innigere Verbindungen mit den Muskelfasern anstrebten. So

konnte es geschehen, daß von zwei benachbarten Muskelbündeln in dem einen bereits vital gefärbte, den Muskelfibrillen dicht anliegende Zellen sich fanden, während in den anderen von vital gefärbten Zellen nichts zu sehen war.

Ich habe somit den Eindruck gewonnen, daß die Wanderzellen bei der Geburt des Tierchens nicht etwa ihre definitive Verteilung bereits erhalten haben, sondern daß sie vielmehr ganz allmählich, sehr wohl möglich erst auf bestimmte funktionelle Reize hin, ihren endgültigen Standpunkt erreichen. Ganz analoge Verhältnisse beobachtet man ja im Embryonalkörper bei der Aufspeicherung des Glykogens. Auch hier sehen wir z. B. die verschiedenen Muskelgruppen zu sehr verschiedenen Perioden der Entwicklung glykogenhaltig werden. Welche Momente dabei eine Rolle spielen, müßte eine reizvolle Aufgabe für spätere Forschungen darstellen.

Ich habe anfangs gedacht, die auffallende Verteilung der vital färbbaren Wanderzellen in der Subcutis könnte lediglich eine scheinbare sein, insofern als bei subkutaner Applikation des Farbstoffes, in der Haut gelegene Wanderzellen den Farbstoff eher an sich zu reißen vermögen als Wanderzellen, die etwa in tieferen Geweben gelegen sind. Diese Annahme hat sich aber als falsch herausgestellt. Denn wenn man die Leber oder das Knochenmark solcher neugeborenen Tiere untersucht, welche nur wenige Tropfen der vitalen Farbe erhalten hatten, so findet man eine vollständige Färbung der Granula in den Kupffer'schen Sternzellen und in den vital färbbaren Knochenmarkselementen, wohl ein sicherer Beweis dafür, daß der Farbstoff direkt in dem Blutstrom eine rasche Verteilung gefunden hat. Wir müssen es daher als eine gesicherte Tatsache betrachten, daß das neugeborene Tier (wohl auch der Foetus in späteren Stadien seiner Entwicklung) in seiner Subcutis einen ungewöhnlichen Reichtum von histiogenen Wanderzellen beherbergt. Von hier aus verteilen sich diese Zellen in das Fett und in das intermuskuläre Bindegewebe. Ob in den visceralen Organen die Ausbreitung dieser Wanderzellen von den serösen Häuten ausgeht, vermochte ich bisher mit Sicherheit leider nicht zu bestimmen.

Ich habe aber noch eine weitere bemerkenswerte Tatsache zu erwähnen. Ich fand die in den oberflächlichen Weichteilen gelegenen Lymphdrüsen voll von vital gefärbten Wanderzellen. Hier liegen sie wie auch in den Lymphdrüsen erwachsener Tiere ausschließlich in den Lymphsinus. Nach allem, was ich bisher über diese histiogenen Wanderzellen beobachtet, habe ich nicht den Eindruck, als ob sie etwa aus den Recticulumzellen der Lymphdrüse hervorgegangen wären. Mir erscheint die Lymphdrüse nicht als eine Bildungsstätte, sondern lediglich als eine Durchgangsstelle dieser Zellen zu sein. Dafür spricht schon ihre charakteristische Lage im Randsinus. Seitdem ich ganz besonders an Blutlymphdrüsen gesehen habe, in wie ausgedehntem Maße die vital gefärbten Wanderzellen Erythrocyten phago-

cytieren, hat die Auffassung bei mir an Gewißheit gewonnen, daß die Wanderzellen in den Lymphdrüsen „Bildungsstoffe“ erhalten. Damit wäre auch eine Grundlage gewonnen für das Verständnis der wichtigen Rolle, welche diesen Zellen zweifellos bei dem „interstitiellen“ Stoffwechsel zufällt.

Ich habe im ganzen Verlauf dieser Untersuchungen darauf hingewiesen, wie vollständig die morphologische, aber auch die „physiologische“ Uebereinstimmung dieser subkutanen Wanderzellen mit jenen der serösen Häute, speziell des Peritoneums ist. Für das Bauchfell müssen die tâches laiteuses als eine wichtige, wenn auch nicht die einzige Bildungsstätte derselben gelten. Scheinbar gehen solche Zellen auch aus dem Knochenmark hervor, in welchem sie schon in zeitigen Perioden des Wachstums anzutreffen sind. Vermöge ihrer amöboiden Beweglichkeit und „chemischer“ Reizbarkeit sind „Verschiebungen“ solcher Wanderzellen überall dahin im Körper in großem Maßstabe möglich, wo chemotaktisch wirkende Reizzustände in Aktion treten. Daß sie Träger von Nährstoffen sind, das haben unsere Beobachtungen an dem graviden Uterus auf das evidenteste bewiesen. Nicht nur dringen derartige Zellen bis weit in die Decidua vor, man kann vermittelst der vitalen Färbung auch auf das schönste verfolgen, wie vital gefärbte Massen ihr Protoplasma verlassen, um in Gestalt feinster Tropfen sich in die Zellmassen des jungen Embryo zu verbreiten. ...

2. Ueber die Wanderung von gewebsbildenden Nährstoffen.

Das Verhalten dieser Wanderzellen bei der Wundheilung, bei der wir sie mit Fettgranulis angefüllt getroffen haben, bei der wir auch ihre Aufnahmefähigkeit von glykogenhaltigen Leukocyten feststellten, lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die Wanderzellen Träger von Nährstoffen in einem ähnlichen Sinne darstellen, wie wir dies an den Glykogenträgern der Placenta kennen gelernt haben. Daß diese granulierten Wanderzellen aber nicht allein „Träger“ von Nährstoffen darstellen, sondern auch zu „Gewebsbildnern“ werden können, dafür bieten unsere Untersuchungen über Wundheilung eine gesicherte Grundlage. Vor allem aber haben unsere Untersuchungen über die intraperitonealen Injektionen von Fremdkörpern und Bakterien ergeben, wie hervorragend die Wanderzellen an der Phagocytose derselben beteiligt sind. Muß es nach diesen Erfahrungen nicht als eine sehr bedeutungsvolle Erscheinung gelten, daß unter allen „freien“ Zellelementen des Organismus gerade diese Zellen es sind, die in staunenswerter Zahl den von malignen Neubildungen ausgelösten Gewebsreaktionen Folge leisten? Welche Bedeutung diese Zellen für die maligne Neubildung haben, darüber geben leider auch vital färberische Untersuchungen keinen Aufschluß. Vermutungen, die aber der tatsächlichen Grundlage entbehren würden, ließen sich viele geltend machen. Immerhin müssen wir es

aber schon als einen Fortschritt begrüßen, daß wir durch die vitale Färbung imstande sind, graduell an solchen Zellen die einzelnen Phasen der Protoplasma-Schädigungen so schön zu bestimmen, wie ich dies für die Infektion mit Bacillen der Hühnertuberkulose des genaueren dargelegt habe. Die Verdrängung der vitalen Farbstoffe durch Fettfarbstoffe in solchen geschädigten Zellen gibt uns einen gewissen Anhaltspunkt für die Beantwortung der Frage, welche chemische Reaktion durch den vitalen Farbstoff in den Zellen ausgelöst wird. Tatsächlich haben wir gefunden, daß der vitale Farbstoff große Verwandtschaft zu Zellen hat, in denen entweder Fett präformiert oder erst bei Schädigung der Zellen sichtbar wird. Ich verweise nur u. a. an die Rindenzellen der Nebenniere, an die verschiedenen Zellformen der Placenta und der Eihäute, welche gleichzeitig den vitalen Farbstoff und Fettfärbemittel annehmen.

Dürfen wir daraus etwa schließen, daß der vitale Farbstoff am Ende nur das Fett oder lipoide Substanzen färbt? Ganz abgesehen davon, daß meine Bemühungen fehlschlugen, ein Fett oder eine lipoide Substanz zu finden, die imstande wäre, unsere Farbstoffe zu lösen, haben meine Untersuchungen an einer Reihe von Zellen ergeben, daß an ihnen vitale Färbungen unter Umständen gelingen, unter denen die Fettfärbung fehlschlägt und umgekehrt. Ich verweise u. a. an die Knorpelzellen unseres Chondroms. Wichtig erscheint es mir, daß der vitale Farbstoff keinerlei Verwandtschaft zu Glykogen zeigt, sehen wir doch, daß die Glykogenträger der Placenta, die Leberzellen und Muskelfibrillen von ihm unbeeinflußt blieben. Auf der anderen Seite ist eine Beziehung der vital gefärbten Zellsubstanz zu Fett (im weitesten Sinne des Wortes) eine so enge, daß man nicht umhin kann anzunehmen, daß auch nahe chemische Verwandtschaften zwischen beiden vorliegen. Schon die Tatsache, daß bei geringen Schädigungen der Zellen, ihre Fähigkeit, den vitalen Farbstoff zu binden, ab- und umgekehrt ihre Fähigkeit, Fettfarbstoffe an sich zu ziehen, zunimmt, läßt den Gedanken aufkommen, daß die vital gefärbte Zellsubstanz eine „Vorstufe“ des Fetts sein könnte. Ein sehr interessantes Licht auf diese Verhältnisse werfen die wichtigen Untersuchungen von Mansfeld (Oppel, II. Mitteilung S. 320), die gezeigt haben, daß „die Fettinfiltration, welche bei Phosphorvergiftung, Inanition und Lactation stattfindet, stets von einer charakteristischen Aenderung der Beschaffenheit der Blutfette begleitet wird. Dieselbe besteht darin, daß im Gegensatz zur Norm die gesamte Fettmenge des Blutes direkt in den Aether übergeht, also nicht mehr an Eiweißkörper gebunden ist. Diejenigen Eiweißkörper des Blutserums, welchen die Fähigkeit, mit Fett eine lockere Verbindung einzugehen, zukommt, scheinen in der Norm ähnlich den Schutzcolloiden (Bechold) den Austritt der Fette aus der Blutbahn zu verhindern. Verlieren die Eiweißkörper dieses

Fettbindungsvermögen, so muß alles Fett aus dem Blute in Organe gelangen."

Im Lichte dieser Untersuchungen gewinnt die vitale Färbung, die Protoplasma-Färbung insbesondere, ein erhöhtes Interesse. Der vitale Farbstoff wird sehr wahrscheinlich von einer lockeren Fett-Eiweiß-Verbindung festgehalten. Sobald diese Fett-Eiweiß-Verbindung aufgehoben wird, tritt Fett aus, und der vitale Farbstoff versagt. Hierin dürfte auch der Schlüssel liegen für das differente Verhalten der verschiedenen Fettfarbstoffe gegenüber intra- und extracellulär gelegenem Fett. Ich erinnere nur an die Verhältnisse, die wir an den Zotten des Dotterentoderms gefunden haben. Die Granula der Dotterentodermzellen binden den vitalen Farbstoff, Osmiumsäure und Sudan. In der Zottenkapillare wird das ,,blutlösliche" Fett von Sudan elektiv gefärbt, der vitale Farbstoff, ebenso wie die Osmiumsäure rufen an ihm keine Reaktion mehr hervor (Taf. III u. IV, Fig. 3 u. 4). Auf Grund dieser Tatsachen können wir von einer Aufspeicherung der ,,vital gefärbten Substanz" in demselben Sinne wie von einer Aufspeicherung des Glykogens und des Fetts sprechen. Daß diese Speicherung mit Vorliebe in Protoplasmagranulis erfolgt, stimmt mit unseren sonstigen Erfahrungen über Sekretionsprodukte in Zellen aufs beste überein. Darf noch an der ,,inneren Sekretion" solcher vital gefärbten Zellen gezweifelt werden?

Von hervorragendem Interesse ist es nun, die ,,Wanderung" nicht allein dieser vital gefärbten Substanz, sondern auch die des Fetts und des Glykogens zu verfolgen, wie sie sich auf Grund unserer Untersuchungen an normalen und kranken Organen dargestellt hat. Am klarsten liegen die Verhältnisse an der Placenta. Hier konnten wir in den zuführenden Gefäßen des Uterus sowohl Fett als Glykogen intravaskulär und frei von Zellen nachweisen. Ja es ließ sich das Fett auch in den fötalen Blutwegen bis zu den Nabelschnurgefäßen frei in der Blutbahn leicht verfolgen (Taf. III u. IV, Fig. 1). Demgegenüber stellten positive Glykogenbefunde in der Blutbahn die Ausnahme. Es gelang dieser Nachweis außer an den zuführenden Uteringefäßen, der Leber, auch an der Vena cava, vorausgesetzt, daß die Lebergefäße färbbares Glykogen enthielten. Da das Glykogen, oder vielmehr die Vorstufe desselben unter ,,normalen" Verhältnissen bei histochemischen Färbungen unsichtbar bleibt, ließen sich für jene Ausnahmsfälle, in denen das Glykogen im Blutserum ,,sichtbar wird", zwei Möglichkeiten denken. Entweder gelangt das Glykogen in derjenigen Form schon in die Blutbahn, in welcher wir es später intracellulär und elektiv färbbar aufgespeichert finden, oder aber es geht schon in der Blutbahn selbst eine Veränderung des ,,Proglykogens" vor sich, die für gewöhnlich erst in den Zellen eintritt und hier das Glykogen ,,sichtbar" macht. Die erste Möglichkeit konnten wir von vornherein ausschließen, da sonst der positive Glykogenbefund im Blut sich nicht auf ver-

einzelte Gefäßbahnen beschränken dürfte. Sehr viel wahrscheinlicher erschien mir die zweite Möglichkeit im Hinblick auf die interessanten Befunde, die wir an der extravasierten, die Eikammer für gewöhnlich füllende Blutmasse erheben konnten. In diesen Extravasaten fand sich Glykogen in leuchtend roten Tropfen. Es fand sich aber auch Fett, welches wie das „unlösliche" intracelluläre Fett eine positive Reaktion auf Osmiumsäure gab. Liegen hier nicht ganz analoge Verhältnisse wie für den Leukocyten vor? Bekanntlich hat Ehrlich zuerst nachgewiesen, daß der frisch emigrierte Leukocyt in seinem Protoplasma Glykogen aufweist, während der Glykogennachweis an den intravaskulären Leukocyten nicht gelingt. Mit der zunehmenden Schädigung verschwindet wieder das Glykogen. Im Leukocytenkörper erscheint Fett. Auch eine große Reihe anderer Zellen reagieren auf rasch eintretende Schädigungen, wie Gierke nachgewiesen hat, mit Glykogen- und Fettgehalt in wechselndem Maße (S. 537). In diesem Sinne möchte ich das Auftreten von Glykogen und Fett in frisch extravasiertem Blut als eine Schädigung „der flüssigen Intercellularsubstanz" des Blutes auffassen, eine Schädigung, die sich auch am strömenden Blute schon durch Kreislaufschwankungen, aber auch durch „toxisch" wirkende Stoffwechselprodukte bemerkbar machen kann.

Sei dem wie ihm wolle, es ist der Nachweis sicher gelungen, daß in dem zum graviden Uterus strömenden Blute Glykogen und Fett in größerer Menge sich finden. Woher diese Substanzen stammen, bedarf nach den zahlreichen Untersuchungen über den Glykogen- und Fettgehalt der Organe, speziell der Leber, während der Gravidität kaum einer näheren Auseinandersetzung. Für die Entscheidung der Frage, in welcher Weise das der Placenta und den Eihäuten zugeführte Glykogen und Fett weiter „wandert", haben unsere Untersuchungen eine eindeutige Antwort gegeben. Ich erinnere an die Aufspeicherung des Glykogens in Rundzellen, den Glykogenträgern, welche ihren Glykogengehalt an die fötalen Zellen zur weiteren Verwendung im Embryonalkörper abgeben. Ich erinnere an die überaus interessanten Verhältnisse, die wir an den in die extravasierten Blutmassen eintauchenden Dotterentodermzotten gefunden haben, wie hier in den Dotterentodermzellen die vital gefärbten Protoplasmagranula gleichzeitig „vital färbbare Substanz" Fett und Glykogen zur Resorption bringen, die betreffenden Substanzen aber an den Embryonal-Kreislauf weitergeben. In der Placenta und den Eihäuten bedeutet Fett- und Glykogengehalt der Zellen demgemäß nur eine Phase des Stoffwechsels, bei der es sich lediglich um eine vorübergehende Speicherung der Nährstoffe in den Zellen, nicht aber um „lebenswichtige Strukturelemente" derselben handelt.

Wie ganz anders in den fötalen Zellen. Wenn unter allen Geweben des Foetus die jungen Herzmuskelzellen das Glykogen in reicher Menge zuerst

erhalten, wenn in weiterer Folge Körpermuskeln, Lungenalveolen, Leberepithelien, ja selbst das Zentralnervensystem neben Fett auch Glykogen aufspeichern, ist eine andere Auffassung wohl zulässig als die, daß hier Glykogen und Fett zu den „seßhaften“ Bestandteilen des Protoplasmas umgewandelt werden ? Ist es ein Zufall, daß unter allen Embryonalgefäßen gerade die Nabelgefäße Glykogen in ihren Muskelwänden aufspeichern, sintemal wir es mit Gefäßen zu tun haben, bei denen die Ernährung der Gefäßwand durch die Besonderheiten der Nabelschnur vielfachen Fährlichkeiten ausgesetzt ist ? Wie eindeutig liegen die entsprechenden Verhältnisse bei der Wundheilung ? Ich erinnere an die primäre Verklebung durch Blutfibrin, die Extravasation von Leukocyten, welche frisch emigriert Glykogen im Protoplasma entwickeln. Ich erinnere ferner an die fettspeichernden, vital gefärbten Macrophagen, welche die Leukocyten phagocytieren, um bei ihrer fortschreitenden Umwandlung zu Bindegewebszellen wieder in einen Zustand zu gelangen, in dem die Aufnahmefähigkeit für die vitale, Glykogen- und Fettfärbung allmählich schwindet. Die „gewanderten Nährsubstrate sind in den jungen Bindegewebszellen zu „seßhaftem“ O r g a n - E i w e i ß u m g e p r ä g t w o r d e n.

Die aufgezählten Beispiele, welche nach den voraufgehenden Mitteilungen sich leicht vermehren ließen, zeigen somit aufs deutlichste, wie die „gewebsbildenden“ Nährstoffe nicht autochthon an solchen Stellen entstehen, von denen der ihre Bildung veranlassende „funktionelle Reiz“ ausgeht. Von ihrer primären Bildungsstätte wandern die Nährstoffe häufig, in besondere Zellen aufgespeichert, um entweder direkt an dem „Reizzentrum“ verwandt zu werden, oder, wie an der Placenta, erst nach komplizierten „intracellulären“ Umprägungen endlich zu Baumaterialien für die „Reizquelle“ verwandt zu werden.

Sehr viel komplizierter liegen aber die Verhältnisse bei pathologischen Zuständen, wie bei den bösartigen Neubildungen, wo die Gewebsneubildung gleichzeitig mit einem großartigen Gewebsabbau einhergeht, wo demgemäß nicht allein für die Neubildung Bildungsstoffe beschafft werden müssen, sondern auch gleichzeitig Kompensationen für „Betriebsschädigungen“ notwendig werden.

Unsere Untersuchungen an der Placenta haben aber über die „Wanderung“ von Stoffen, die innerhalb der Blutbahn kreisen und auch bis in das Innerste der Placenta gelangen, andere wichtige Tatsachen ergeben. Ich habe wiederholt erwähnt, wie bei der vitalen Färbung trotz lebhafter Tinktion der Placenta der Embryo ungefärbt bleibt. In letzter Zeit habe ich mit C y a n o s i n Versuche angestellt, einem Farbstoff, von dem E h r l i c h nachgewiesen hat, daß e r a u c h v o m D a r m a u s r a s c h e i n s e t z e n d e F ä r b u n g e n d e s g e s a m t e n T i e r k ö r p e r s v e r a n l a ß t. Ich habe nun vermittelst der Schlundsonde solche Farblösung trächtigen Mäusen und Ratten beigebracht. Nach Ueberwindung des collapsähnlichen Zustandes,

der an solchen Tieren zustande kommt, tritt bald eine lebhafte Rotfärbung des ganzen Körpers ein. Der ausgeschiedene Urin ist lebhaft rot gefärbt. Man kann an Tieren, die gleich nach der Fütterung getötet werden, feststellen, daß innerhalb kürzester Zeit der Farbstoff die ganze Länge des Darmkanales passiert hat. Auch die Placenta eines solchen Versuchstieres zeigt, ebenso wie das Fettgewebe, lebhafte rote Färbung. Dessen ungeachtet ist der Foetus ganz ungefärbt. Aber gleich nach der Geburt, wenn das neugeborene Tierchen von der Mutterbrust Nahrung empfängt, sehen wir an ihm lebhaft diffuse Rotfärbung eintreten. Es stimmt also dieser Versuch völlig überein mit denjenigen, die wir an Neugeborenen mit unseren vitalen Farbstoffen angestellt haben. Auch da, genau wie bei Erwachsenen, reagieren die neugeborenen Tiere auf eine vitale Färbung, wenn die Farbstoffe auf dem Lymphwege, beziehentlich Blutwege eingeführt werden und zwar recht lebhaft. Die ausbleibende vitale Färbung ist also nicht in Besonderheiten des fötalen Körpers, sondern vielmehr in einer spezifischen Funktion der Placenta zu suchen, welche geradezu als ein „Giftfilter" wirkt.

Damit bin ich an den letzten Punkt meiner Auseinandersetzungen gelangt, zur Erörterung der Frage: haben unsere histochemischen Untersuchungen, hat speziell die vitale Färbungsmethode uns Anhaltspunkte für eine rationelle experimentelle Grundlage zu einer Geschwulst-Therapie geliefert?

XII.

Versuch einer experimentellen Geschwulst-Therapie.

Ich bin mir wohl bewußt, daß ich hiermit auf ein gefährliches Gebiet mich begebe, doch wage ich es in der zuversichtlichen Hoffnung, daß der gütige Leser, der mir bisher gefolgt ist, die nachfolgenden Mitteilungen lediglich als einen ersten schwachen Versuch zur Aufspürung eines Pfades betrachten wird, der endlich zu dem größten, so heiß ersehnten Ziele der modernen Medizin, einer rationellen Geschwulst-Therapie führen könnte. Selbst der begeistertste Chirurg wird die goldenen Worte, die unser großer Meister Thiersch in seiner Klinik immer zu wiederholen pflegte (cf. Lomer S. 326) gerne unterschreiben: „Solange wir glauben das Carcinom mit dem Messer bekämpfen zu können, werden wir immer unterliegen".

Welche Tatsachen haben nun unsere Versuche bisher zutage gefördert, die direkt zurückgeführt werden müssen auf „funktionelle und formative" von der Geschwulstzelle selbst ausgehenden „Reize"? Hier müssen wir lokale von allgemeinen Wirkungen scheiden.

Lokal ist am auffallendsten:

1. Die enorme Blutgefäß-Neubildung und jene eigentümliche Gefäß-Reaktion in der Umgebung des Tumors, welche ich in meinen Studien zur

Biologie der bösartigen Neubildungen als „Fernwirkung" genau beschrieben und abgebildet habe. Diese Blutgefäß-Reaktion ist um so bedeutungsvoller, wenn wir erfahren, daß eine ähnliche Reaktion in den Lymphgefäßen in der Umgebung des Tumors ausbleibt (vergl. meine „Studien" und die ausführliche Publikation von Evens).

Eine weitere wichtige lokale Erscheinung ist:

2. Die massenhafte Ansammlung von vital gefärbten Macrophagen in der Umgebung der Tumoren, der Zuwachs, den die Macrophagen an intraperitonealen Tumoren durch Plasmazellen erfahren.

Zu den konstanten allgemeinen Tumorwirkungen dürfen wir nunmehr zählen:

1. Die gesteigerten Stoffwechselprozesse, die sich morphologisch in der Leber durch vermehrte Glykogen- und Fettspeicherung äußern.

2. Die charakteristischen Veränderungen der Milz, welche außer allgemeiner Vergrößerung des Organs (am stärksten bei Chondrom ausgesprochen) sich durch äußerst lebhafte Plasmazellen-Bildung und Vermehrung der Riesenzellen geltend macht. Diese Erscheinung an der Milz gepaart mit ähnlichen von mir so ausführlich dargelegten Veränderungen in Lymphdrüsen und in den perivaskulären Lymphscheiden der Leber, deuten wohl zweifellos auf gesteigerte hämatopoetische Funktionen, zumal wenn wir bedenken, daß im embryonalen Leben die hämatopoetischen Vorgänge das gleiche morphologische Bild in den gleichen Organen veranlassen. Leider habe ich bisher das Knochenmark bei meinen Untersuchungen vernachlässigt, was um so mehr zu bedauern ist, als wir im Knochenmark eine Bildungsstätte von „histogenen vital färbbaren Wanderzellen" erkannt haben. Es ist irrelevant darüber zu spekulieren, wie weit die gesteigerten hämatopoetischen Prozesse von den „Selbstzwecken" der malignen Neubildung, wie weit von sekundären, Organdefekte kompensierenden, Vorgängen beherrscht werden.

Nun haben neuere Erfahrungen der experimentellen Geschwulstforschung uns mit der wichtigen Tatsache vertraut gemacht, daß eine ausgesprochene Beeinflussung des Geschwulstwachstums durch die Gravidität erfolgt, entweder in dem Sinne, daß temporärer Wachstumsstillstand frisch geimpfter Geschwülste (Cuénot und Mercier, Haaland) während der Dauer der Gravidität erfolgt, oder daß sogar verstärktes Wachstum eintreten kann, wenn durch eine geringere Anzahl von Embryonen die „Nährstoffe" in genügender Menge produziert werden, um sowohl den Foetus, als auch die proliferierende Geschwulst zu ernähren (Herzog, Fichera). Alle diese Erfahrungen sprechen dafür, daß Foetus und maligne Neubildung zum mindesten ähnliche „Wuchsstoffe" aus dem Muttertier vermöge der ihnen in exseptioneller Weise zustehenden „Absorptions-Energie" extrahieren. Welches Organ beim Erwachsenen läßt sich in Parallele setzen

zur Placenta des Foetus? Darauf erhalten wir von Claude Bernard (S. 683) die bedeutungsvolle Antwort: „La foie semble être destiné à continuer dans l'adulte une fonction foétale, qui été primitivement localisée d'une manière plus ou moins diffuse suivant les animaux soit dans le placenta et d'autre organs temporaires, qui précèdent la formation des organs définitifs".

In der Tat lassen sich in physiologischer Beziehung viele Vergleichspunkte zwischen der Placenta und der Leber konstruieren. Ich erinnere nur an die glykogen- und fettspeichernde Fähigkeit der Leber, an ihre blutbildende Funktion, die selbst beim erwachsenen Tiere (vergl. Kapitel über Tuberkulose) noch wieder geweckt werden kann. Vor allem aber liegt noch ein Vergleichspunkt darin, daß die Leber in hohem Maße die Eigenschaften eines Giftfilters hat, wobei nach der zusammenfassenden Darstellung von Carlau[1]) vermutlich den Gallensäuren, aber vor allem den nukleinhaltigen Bestandteilen der Zelle, also den Zellkernen, eine wichtige Rolle zufällt.

Was lag somit näher, da bisher alle Versuche einer „Serum-Therapie" fehlgeschlagen haben, als das Experiment anzustellen, ob man durch Anwendung von Lebergiften imstande wäre, das Wachstum von bösartigen Neubildungen zu beeinflussen. Hierzu kamen uns die Erfahrungen der alten Aerzte zugute, die bekanntlich unter allen mineralischen Medikamenten für die allgemeine Behandlung bösartiger Geschwülste das Arsen bevorzugten, über dessen spezifische Wirkung auf die Leber bereits eine so ausgedehnte Literatur vorliegt, von dem aber noch bis in die neueste Zeit hinein Lassar[2]) günstige Wirkungen auf maligne Neubildungen des Menschen bekannt worden sind. Es galt nun ein Präparat zu finden, das ausgesprochene Leberveränderungen auslöst, ohne aber das Leben des Versuchstiers zu gefährden. Ein solches Präparat lag in dem uns von Ehrlich gütigst überlassenen Icterogen vor.

Meine Erfahrungen sind bisher allerdings sehr beschränkt, sie erstrecken sich auf etwa 60 Versuchstiere, bei denen Carcinom-, Sarkom- und Chondrom-Impfungen vorgenommen waren. Auch hier verzichte ich auf die Mitteilung ausführlicher Protokolle, da es uns lediglich darauf ankommt, zunächst ganz allgemeine Grundlagen für weitere Untersuchungen, die in großem Maßstabe zur Ausführung gelangen, zu gewinnen.

Verfährt man nun so, daß man die Icterogen-Injektionen (1 zu 5000 pro 20 g Tierkörper) an Tieren vornimmt, bei denen die Geschwulst-Impfung vorausgeschickt war, so beobachtet man eine ganz auffällige Verlangsamung des Geschwulst-Wachstums, das am ausgesprochensten ist bei Chondrom-Impfungen. Es kann

1) Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Dissert. Rostock 1903.

2) Berl. klin. W. 1893. Nr. 23.

die Geschwulst-Wucherung am Kontrolltier schon weit vorgeschritten sein, ehe das Geschwulstwachstum beim Icterogentier einsetzt. Mit dem völligen Abklingen der Icterogen-Wirkung geht aber selbst an diesen Icterogentieren das Geschwulst-Wachstum wieder rascher voran.

Schon diese Vorversuche veranlaßten uns das Experiment zu modifizieren und zwar derart, daß wir der eigentlichen Geschwulst-Impfung eine Icterogen-Behandlung vorausschickten und den Termin der Impfung so wählten, daß die Geschwulst-Impfung womöglich mit dem Höhestadium der Icterogen-Wirkung, dem völlig ausgebildeten Icterus zusammenfiel. Hierbei wurden wesentlich bessere Resultate erzielt, als bei den ersten Versuchen. Von einzelnen Chondromen, die ein anfängliches, äußerst langsames Wachstum erkennen ließen, gingen einige wieder ganz zurück, sodaß der Kontrast zwischen Icterogen- und Kontrolltier ganz evident war. Beifolgende Photographien dürften die einschlägigen Befunde besser als lange Aufzählungen von Maßen und Gewichten der Impftumoren illustrieren. Wiederum haben wir die auffällige Beobachtung zu verzeichnen, daß unter den Impftumoren dasjenige, welches schon „normalerweise" das langsamste Wachstum zeigt, am meisten in seinem Wachstum durch das Icterogen beeinflußt worden ist. Hinzufügen möchte ich nur, daß das Experiment noch deutlicher ausfällt, wenn nach der Geschwulst-Impfung und zwar nach der Ueberwindung der von der ersten Injektion herrührenden Icterogen-Wirkung eine weitere Injektion mit Icterogen vorgenommen wird. Haben wir es hier wirklich mit einer Icterogen-Wirkung zu tun? Hierüber gab uns folgendes Experiment eine interessante Aufklärung. Bei Ratten, denen später Sarkom eingeimpft wurde, ist genau wie bei den Mäusen eine Icterogen-Injektion und zwar in einer dem Körpergewicht entsprechenden Dosis gemacht worden. Wir waren erstaunt zu finden, daß zwischen Icterogen- und Kontrolltier ein besonderer Unterschied in dem Wachstum der Tumoren nicht bemerkbar war, selbst wenn man während der Dauer des Experimentes eine weitere Icterogen-Injektion vornahm. Es stellte sich aber heraus, daß die Ratten, nicht wie die Mäuse ikterisch wurden und vor allem fanden sich in der Leber der Icterogen-Ratten jene Nekrosen nicht, die für die Icterogen-Wirkung bei Mäusen so überaus charakteristisch sind. Ich begnüge mich mit diesen Angaben, indem ich mir ausführliche Mitteilungen über weitere Versuche zur „allgemeinen Therapie" der Mäuse-Tumoren vorbehalte.

Den großen Umwälzungen, die in unseren Heilbestrebungen durch die glänzenden Entdeckungen Ehrlich's auf chemo-therapeutischem Gebiete erzielt wurden, sind seine bahnbrechenden Studien über vitale „lipo-neuro- und polytrope" Farbstoffe vorausgegangen. Liegt nicht schon hierin für uns eine Ermutigung, unsere Bestrebungen zur weiteren Ausbildung von vitalen Färbemethoden fortzusetzen?

Fig. 1.



Carcinom.

Fig. 2.



Chondrom.

Fig. 3.



Sarkom.

Goldmann, Neue Untersuchungen.

Auch diesmal ist es mir ein Bedürfnis an erster Stelle die große Hilfe rühmend hervorzuheben, die mir meine langjährige Assistentin, Schwester Marie Schmeleher, bei meinen Untersuchungen gewährte.

Desgleichen gedenke ich dankend des Präparators am Frankfurter Institut, Herrn Göldner's, der mit großer Zuvorkommenheit mich bei den mühevollen Geschwulst-Uebertragungen unterstützte.

Literatur.

Angeführt sollen nur die Arbeiten werden, die im ersten Teil nicht erwähnt sind.

Apolant, The question of athrepsia. Journal of experim. Med. Vol. 14. 1911. — Arnold, Ueber feinere Strukturen und die Anordnung des Glykogens in den Muskelfaserarten des Warmbluters. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie. 1909. — Ders., Nierenstruktur u. Nierenglykogen. Ebenda. 1910. — Ders., Die Resorption vitaler Farbstoffe im Magen- und Darmkanal. Ebenda. 1911. — Aschoff, Fettgehalt fötaler Gewebe. Zentr. f. allg. Pathol. Bd. 8. 1897. — Ders., Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegler's Beiträge. Bd. 47. 1909. — Barfurth, Vergleichend histochemische Untersuchungen über das Glykogen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 25. 1885. — Carlau, Zur Kenntnis der Leberveränderung durch Gifte. Diss. Rostock. 1903. — Claude Bernard, De la matière glycogène comme condition de développment de certains tissus, chez le foetus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. Comptes rendus de l'académie des sciences. Bd. 48. Paris. 1859. — Ders., Sur une nouvelle fonction du placenta. — Bonnet, Gibt es bei Wirbeltieren Parthenogenesis? Anat. Hefte. Bd. 9. 1900. — Brault, Production du glycogène dans les tissus qui avoisiuent des tumeurs. Arch. génér. des Méd. Paris. 1899. — Burkhard, Implantation des Eies in die Uterusschleimhaut und Umbildung derselben zur Decidua. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 57. 1901. — Creighton, On the formation of the placenta in the Guinea-Pig. Journal of anat. and physiol. Bd. 12. 1878. — Ders., Further observations on the formation of the placenta in the Guinea-Pig. Ebenda. Bd. 13. 1879. — Ders., Microscopic researches on the formative property of glycogen. Teil I. London 1896. Teil 2. London 1899. — Duval, Le placenta des rongeurs, Paris 1892. — Ehrlich, Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. 1883. — Ders., Zur Kenntnis des akuten Milztumors. Charitéannalen. 1884. — Ders., Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologische Wirkung. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904. — Ders., Ueber ein transplantables Chondrom der Maus. Arbeiten aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie. Frankfurt 1906. — Ders., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte der deutschen chem. Gesellsch. Bd. 32. 1909. — Eppinger, Icterus. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Bd. I. Berlin 1908. — Fichera, Ueber die Verteilung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glykosurie. Ziegler's Beitr. Bd. 37. 1904. — Fischler, Fettgehalt von Niereninfarkten. Virchow's Archiv. Bd. 170. 1902. — Gerlach, Die Bildung der Richtungskörper bei mus musculus. Wiesbaden 1906. — Giercke, Das Glykogen in der Morphologie des Stoffwechsels. Ziegler's Beiträge. Bd. 37. 1905. — Ders., Physiologische und pathologische Glykogenablagerungen. Ergebnisse der allg. Pathol. Bd. 11. — Godet, Recherches sur la structure intime de placenta du lapin. Diss. Bern 1877. — Goldmann, Studien zur Biologie der

bösartigen Neubildungen. Bruns' Beiträge. 1911. — D e r s., Verhandlungen der patholog. Gesellschaft. Erlangen 1910. — G r o s s e r , Vergleich. Anat. und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta. 1909. — H a a l a n d , Berl. klin. W. 1907. Bd. 44. — H e r z o g , Journal med. Research. Bd. 8. 1902. — H e u s n e r , Die Physiologie des großen Netzes. Münch. med. W. Bd. 52. 1905. — H o f b a u e r, Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien 1905. — J a c o b , Carcinommetastasen in den Lymphbahnen der Leber nach Magenkrebs. Diss. Tübingen 1904. — J o e s t , Fettgehalt tuberkulöser Herde. Virchow's Archiv. Bd. 203. — K a u f m a n n , Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Berlin 1907. — K a w a m u r a, Die Cholestearinesterverfettung. Jena 1911. — K e i b e l und M a l l , Handbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen. Bd. I. 1909. — K o c h und R a b i n o-w i t s c h , Die Tuberkulose der Vögel und ihre Beziehung zur Säugertuberkulose. Virchow's Archiv Beiheft z. Bd. 190. 1907. — K o l s t e r , Die Embryotrophe placentarer Säuger mit besonderer Berücksichtigung der Stute. Anatom. Hefte 1902. — D e r s., Embryotrophe beim Vorhandensein einer Decidua capsularis. Ebenda. 1903. — D e r s., Weitere Beiträge zur Kenntnis der Embryotrophe bei Indeciduaten. Ebenda. 1908. — K ü l s , Kommt Glykogen in der ersten Anlage des Hühnchens vor? Pflüger's Archiv Bd. 24. 1881. — L a n g h a n s , Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten. Virchow's Archiv Bd. 120. 1890. — L e m a i r e , Etude expérim. de l'ictère. Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique. Séance, 30 juillet. 1904. — L e v a d i t i , Experim. Untersuchung über Cumarinvergiftung. Zentr. f. allg. Pathol. Bd. 12. 1901. — L o e b , Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. — L o m e r , Frage der Heilbarkeit des Carcinoms. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 50. 1903. — L u b a r s c h , Regressive Störungen. Fettdegeneration und Fettinfiltration. Ergebnisse der allg. Pathol. III. Jahrgang. 1896. — D e r s., Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen. Virchow's Archiv. Bd. 183. 1906. — M a r c h a n d , Prozeß der Wundheilung. Deutsche Chirurgie. Lfg. 16. 1901. — M a u t h n e r , Sitzungsberichte der Wiener Akademie. Bd. 67. 1873. — M a x i m o w , Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 76. 1910. — O p p e l , Kausal-morpholog. Zellstudien. Teil I. Med.-naturwissensch. Arch. Bd. 2. 1908. — D e r s., Mitteilung 2. Arch. f. Entwickelungsmechanik der Organismen. Festband für R o u x. Bd. 30. 1910. — D e r s., Teil 3. Ziegler's Beiträge. Bd. 49. 1910. — P a r i , Ueber die Verwendbarkeit vitaler Carmineinspritzungen für die patholog. Anat. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910. — P e i p e r , Tierische Parasiten des Menschen. Ergebnisse der allg. Pathol. 1896. Bd. 3. — P r i c e J o n e s , The cytology of the blood in malignant disease of man. — D e r s., Blood and bone marrow of healthy and of carcinomatons mice. Arch. of the middlesex Hosp. Bd. XXIII. 1911. — R e n a u t , Les cellules connectives rhagiocrine. Arch. d'anat. microscop. Tome IX. Paris. Fascicules III et IV. — R e-n a u t et D u b r e u i l , Les premiers stades de la défense du tissu conjonctif contre sa tuberculisation expériment. Biographie anatom. Fascicule I. Tome XIX. — R e n a u t, Sur la variation modelante des vaisseaux sanguins. Compt. rend. de l'associat. des anatomistes. Montpellier 1902. — D e r s., La Liguée des cellules connectives et leur caractère spécifique maieur. Lyon 1909. — R i t t e r , Die Ursache der Nekrose im Krebsgewebe. Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Chir. 1905. — R ö m e r , Tuberkulosestämme. Beitr. zur experim. Therapie von B e h r i n g. Marburg 1903. — R o s e , Das Verhalten des großen Netzes nach intraperitonealen Injektionen körniger Stoffe. Diss. Straßburg 1907. — S a a k e , Studien über Glykogen. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 29. 1892. — S a t a , Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben. Ziegler's Beiträge. Bd. 28. 1900. — S c h o t t , Morpholog. u. experim. Untersuchungen über Bedeutung und Herkunft der Zellen der serösen Höhlen und der sogenannten Macrophagen. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickelungsgeschichte. Bd. 74,

1909. — Sobotta, Weitere Mitteilungen über die Entwickelung des Eies der Maus. Verhandl. der anat. Gesellschaft. 1908. — Ders., Zur Entwickelung der Maus. Ebenda. 1909. — Sobotta und Burckhard, Reifung und Befruchtung des Eies der weißen Ratte. Anatom. Hefte. 1909. — Sobotta, Die Entwickelung des Eies der Maus vom Schlusse der Furchungsperiode bis zum Auftreten der Amnionfalte. Arch. f. mikrosk. Anat. und Entwickelungsgeschichte. Bd. 61. 1909. — Ders., Die Entwickelung des Eies der Maus usw. Ebenda. Festschrift für Waldeyer. 1911. — Wassermann. Einfluß des Spezifitätsbegriffes auf die moderne Medizin. Verhandl. der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte. Vers. zu Königsberg. 1911. — Weber und Bofinger, Die Hühnertuberkulose. Tuberkulose Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Berlin. 1904. — Weber, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft. Ebenda. Berlin 1907. — Whipple u. King, Pathonoegenesis of icterus. Journal of experim. Med. Bd. 13. 1911.



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. I.

Fig. 1. Schnitt durch das Ovarium einer Maus. Glykogenfärbung rot nach Best. Kernfärbung mit Hämatoxylin-Blau.

a) Corpus luteum.

b) Graaf'scher Follikel mit Eizelle in Teilung begriffen.

c) Reifender Graaf'scher Follikel. Eizelle mit glykogenhaltigem Protoplasma.

d) Fimbrien der Tube.

Fig. 2. Gleiche Färbung wie Fig. 1; stellt stärkere Vergrößerung von dem reifenden Follikel c) der Fig. 1 dar.

f) Eizelle mit glykogenhaltigem Protoplasma.

g) Membrana granulosa des Follikels.

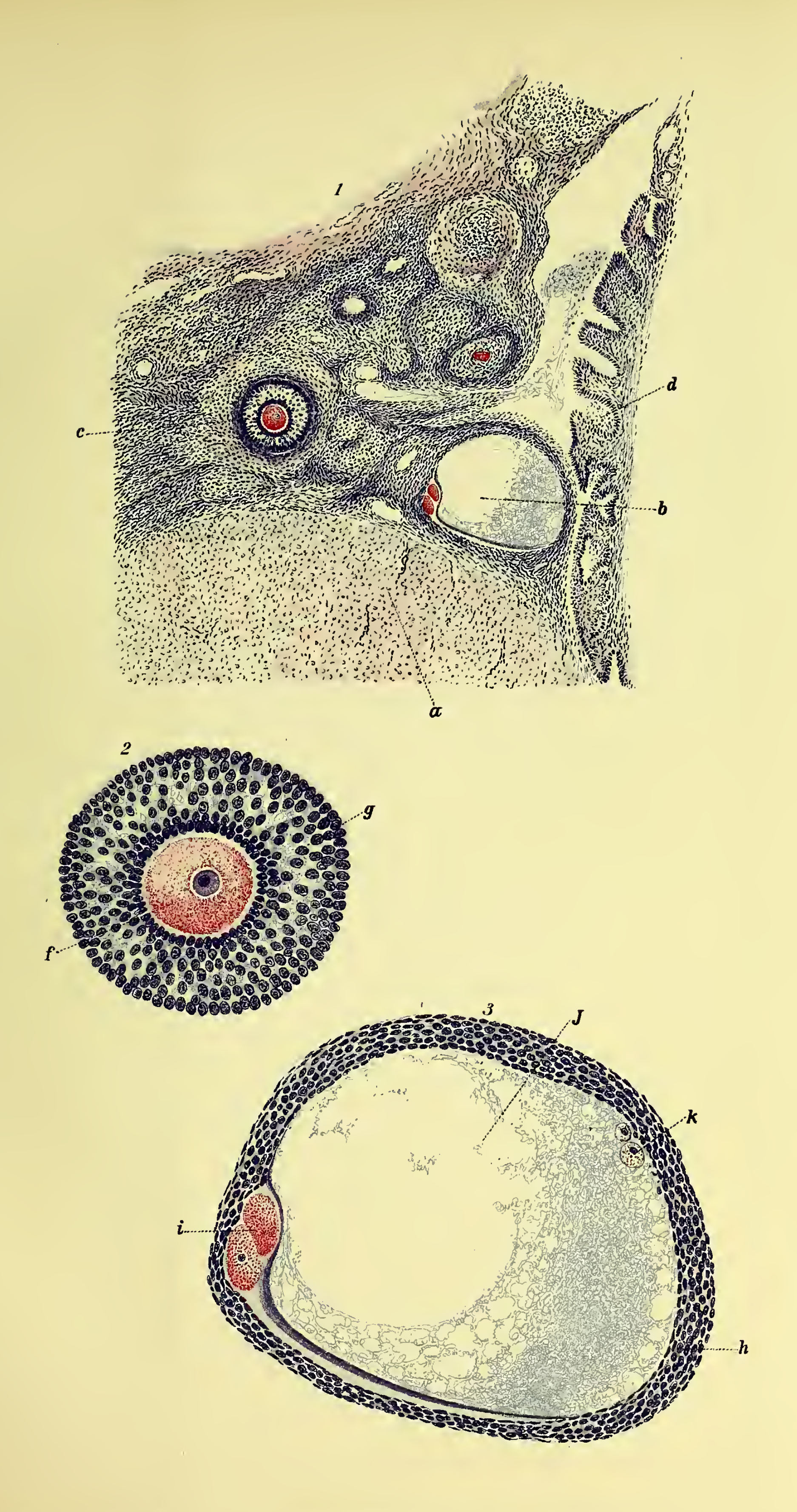
Fig. 3. stellt eine starke Vergrößerung von b) aus Fig. 1 dar.

h) Membrana granulosa.

i) Geteilte Eizelle; die beiden Teilhälften mit glykogenhaltigem Protoplasma.

j) Stark erweiterte Follikelhöhle.

k) In Auflösung befindliche Follikelzellen mit glykogenhaltigem Protoplasma.


1
c
d
b
a
2
g
f
3
J
k
i
h



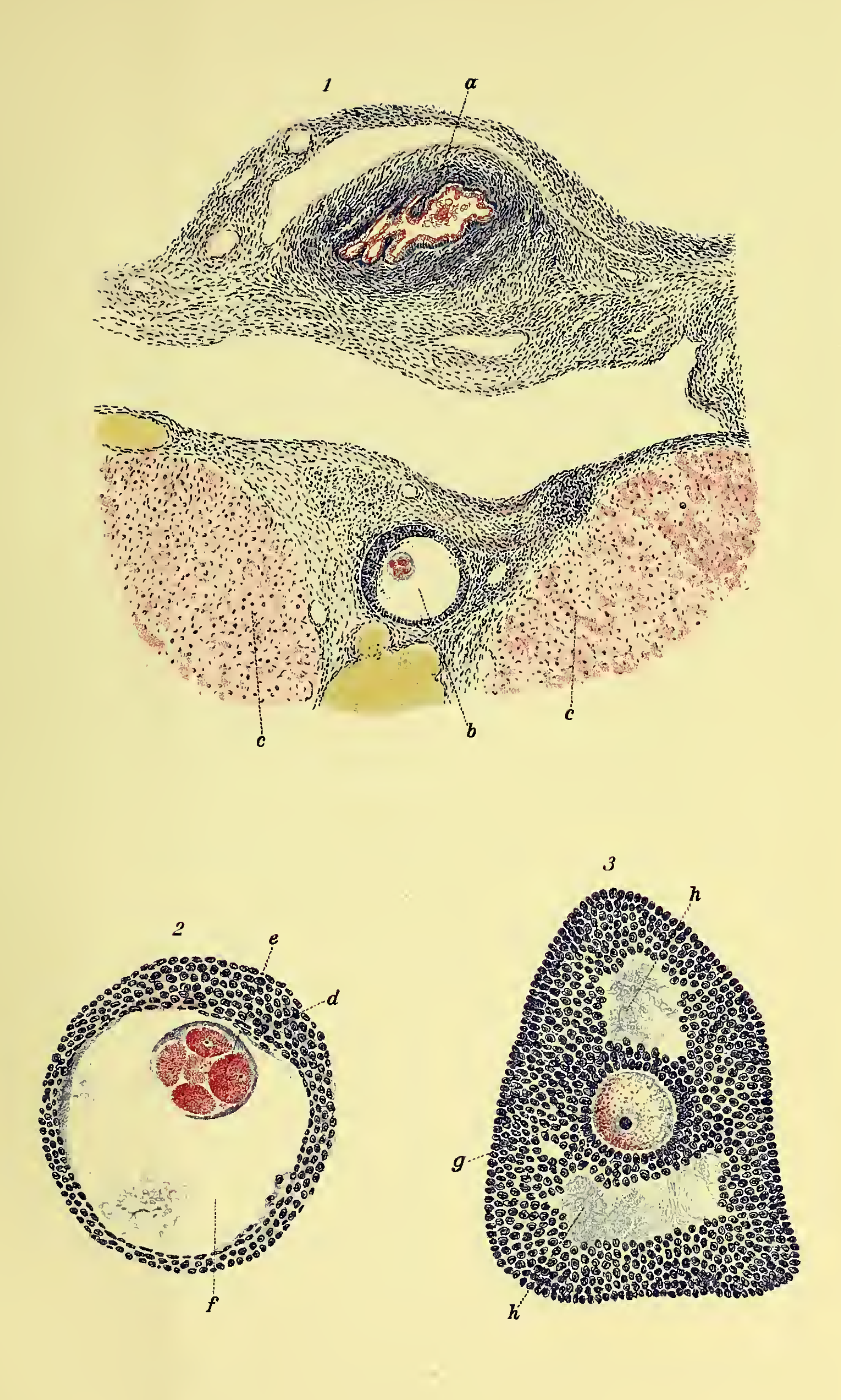
Erklärung der Abbildungen

auf Taf. II.

Fig. 1. Schnitt durch das Ovarium einer Carcinommaus; Glykogenfärbung nach Best.
a) Tube mit glykogenhaltigem Inhalt.
b) Graaf'scher Follikel mit Eizelle in Teilung begriffen.
c) Corpus luteum.

Fig. 2. stellt in Vergrößerung b) aus Fig. 1 dar.
d) Membrana granulosa.
e) Ei in Teilung; jede Zelle des geteilten Eies glykogenhaltig.

Fig. 3. Reifender Graaf'scher Follikel.
f) Eizelle mit Glykogen in fein granulierten Zustande.
g) Follikelhöhle.
h) Membrana granulosa.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. III und IV.

Fig. 1. Längsschnitt durch die Uteruswand und Placenta mit Nabelvene. Sudanfärbung gelb, Kernfärbung blau durch Hämatoxylin.

a) Uteringefäße mit zentraler Blutsäule und lateraler Fettschicht.

b) Decidua serotina.

c) Fett im Blutextravasat zwischen äußerer und mittlerer Placentarschicht.

d) Umlagerungszone der Placenta.

e) Placentarlabyrinth.

f) Nabelvene mit fein emulgiertem, gelb gefärbtem Fettinhalt.

g) Mütterliches Gefäß mit zentraler Blutsäule und lateraler, gelb gefärbter Fettschicht.

Fig. 2. Schnitt aus dem Placentarlabyrinth. Fettfärbung gelb durch Sudan, Kernfärbung blau durch Hämatoxylin.

h) Fötale Kapillaren mit Endothelbegrenzung und homogen gelb gefärbtem Fett.

i) Fötale Zellen, welche die mütterlichen Bluträume begrenzen und in ihrem Protoplasma Fett in fein emulgierten Tropfen enthalten.

Fig. 3. Dotterentodermzotten durch Isaminblau vital gefärbt, nachgefärbt mit Sudan und Hämatoxylin.

k) Fötale Zottenkapillare. Fett gelb „in Lösung" enthaltend.

l) Amnion.

m) Dotterentodermzellen mit dunkelblau vital gefärbten Granulis und hellblau mit Hämatoxylin gefärbten Kernen.

Fig. 4. Dotterentodermzotten in Flemming'scher Lösung fixiert, mit Saffranin gefärbt, Kern rot, Fett durch Osmium schwarz gefärbt.

k) Fötale Kapillare.

l) Amnion.

m) Dotterentodermzellen mit rotem Kern und schwarz gefärbten Fetttropfen.

n) Blutzellen aus dem im Dottersack enthaltenen Blutextravasat.

Goldmann

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

1

g b c a a a a d e f

2

h i i h i h h

3

m g k e

4

n n m k l

Goldmann, Neue Untersuchungen

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

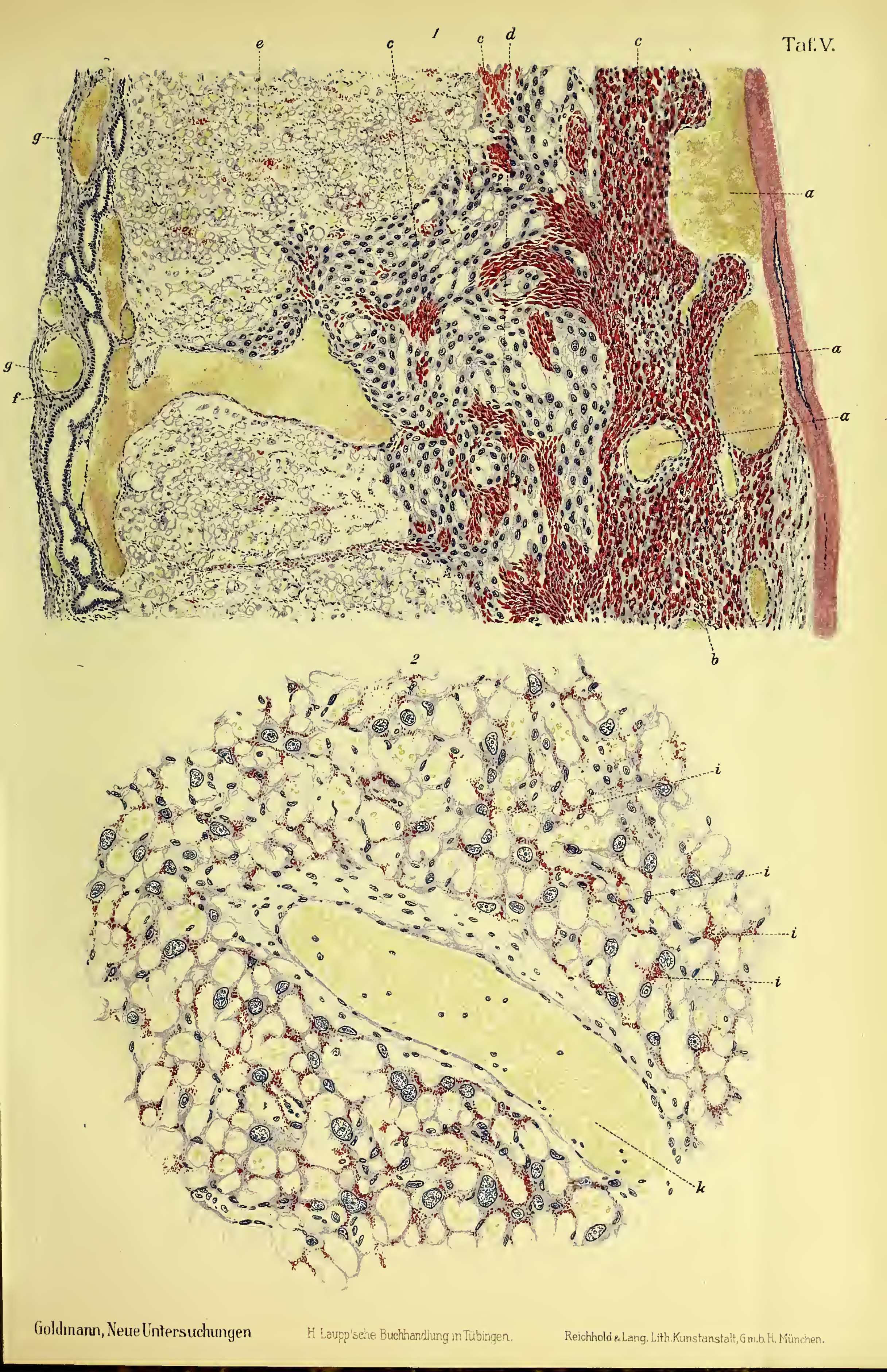


Erklärung der Abbildungen

auf Taf. V.

Fig. 1. Schnitte durch die Placenta einer Ratte. Färbung des Glykogen's nach Best. Glykogen rot.
Längsschnitt durch die Placenta.
a) Uteringefäße.
b) Uteruswand und Decidua.
c) Glykogenträger, welche die gesamte Deciduaschicht durchsetzen und weit in die Umlagerungszone vordringen.
d) Umlagerungszone mit zahlreichen Glykogenträgern.
e) Placentarlabyrinth mit staubförmig verteiltem, rot gefärbtem Glykogen.
f) Hilus der Placenta.
g) Nabelgefäßäste.

Fig. 2. Schnitt durch das Placentarlabyrinth einer Ratte. Glykogenfärbung nach Best.
i) Fötale Zellen vom Ectoplacentarconus abstammend, mit staubförmigem, rot gefärbtem Glykogen in ihrem Protoplasma.
k) Mütterliches Gefäß.


1
e
c
c
d
c
g
a
a
g
f
a
b
2
i
i
i
i
k



Erklärung der Abbildungen

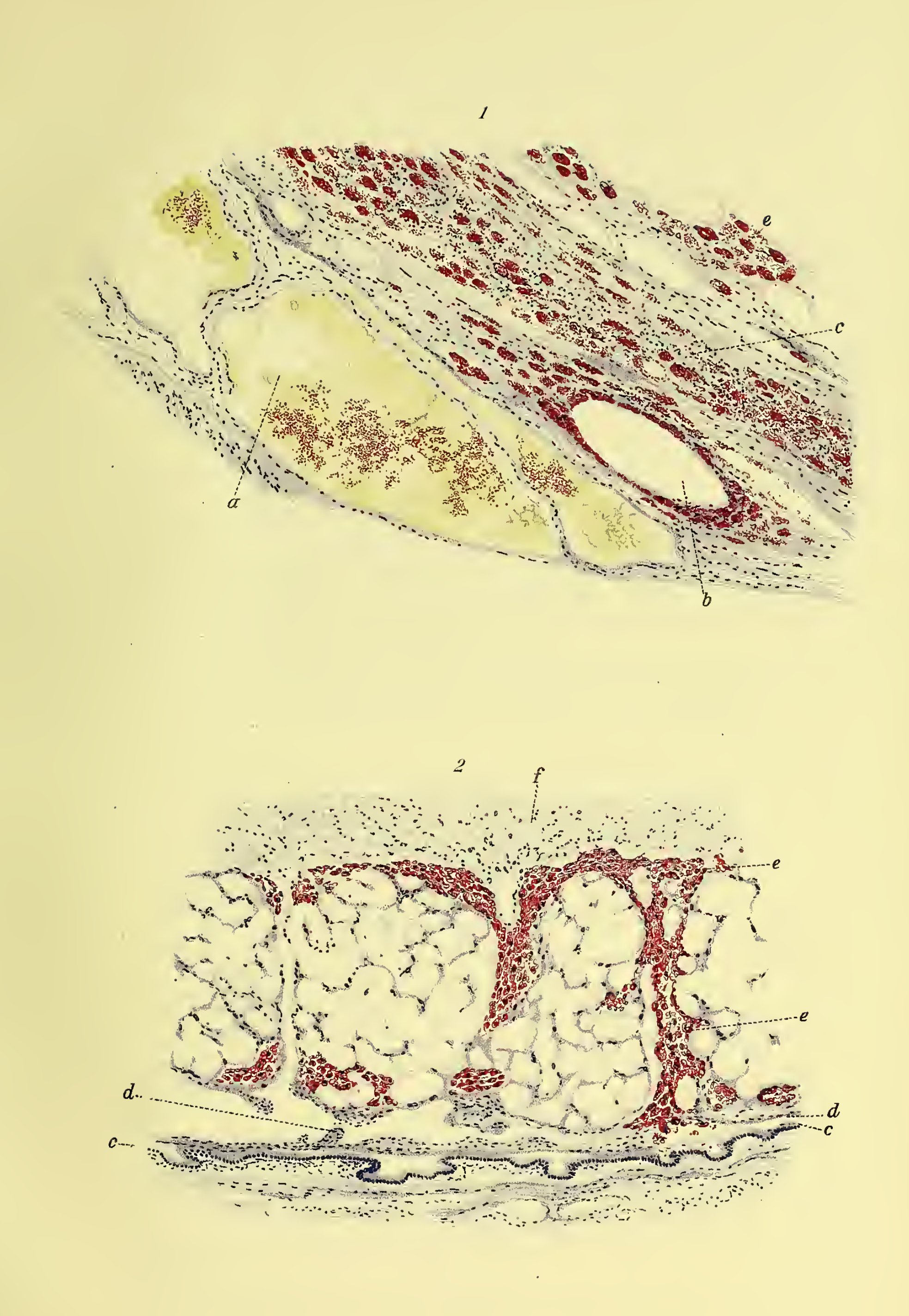
auf Taf. VI.

Fig. 1. Schnitt durch eine junge Placenta einer Maus. Glykogenfärbung nach Best.

a) Uteringefäße im Mesometrium, neben gelb gefärbten Blutkörperchen, rot gefärbtes Glykogen in größeren Mengen enthaltend.
b) Uteringefäß von Glykogenträgern umlagert.
c) Decidua, gleichfalls Glykogenträger enthaltend.
c) Umlagerungszone mit Glykogenträgern.

Fig. 2. Schnitt durch eine junge Placenta einer Maus. Glykogenfärbung nach Best.

c) Regeneriertes Uterus-Epithel.
d) Verbindung zwischen Ei und Uteruswand.
e) Glykogenträger in der Umlagerungszone, scheinbar in den die mütterlichen Gefäße umspinnenden perilymphatischen Räumen.
f) Placentarlabyrinth.



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. VII.

Fig. 1. Schnitt durch ein Gefäß der Uteruswand. Glykogenfärbung nach Best, das Endothel des Gefäßes zum größten Teil ersetzt durch große polygonale Zellen.
a) die in der Gefäßwand als Glykogenträger imponieren.
b) Lumen des Gefäßes.

Fig. 2. Dotterentodermzotten aus der Placenta einer Ratte. Glykogenfärbung nach Best.
c) Amnion.
d) Fötales Gefäß.
e) Dotterentodermzellen mit reichlichem, rot gefärbtem Glykogen in ihren Granulis.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.



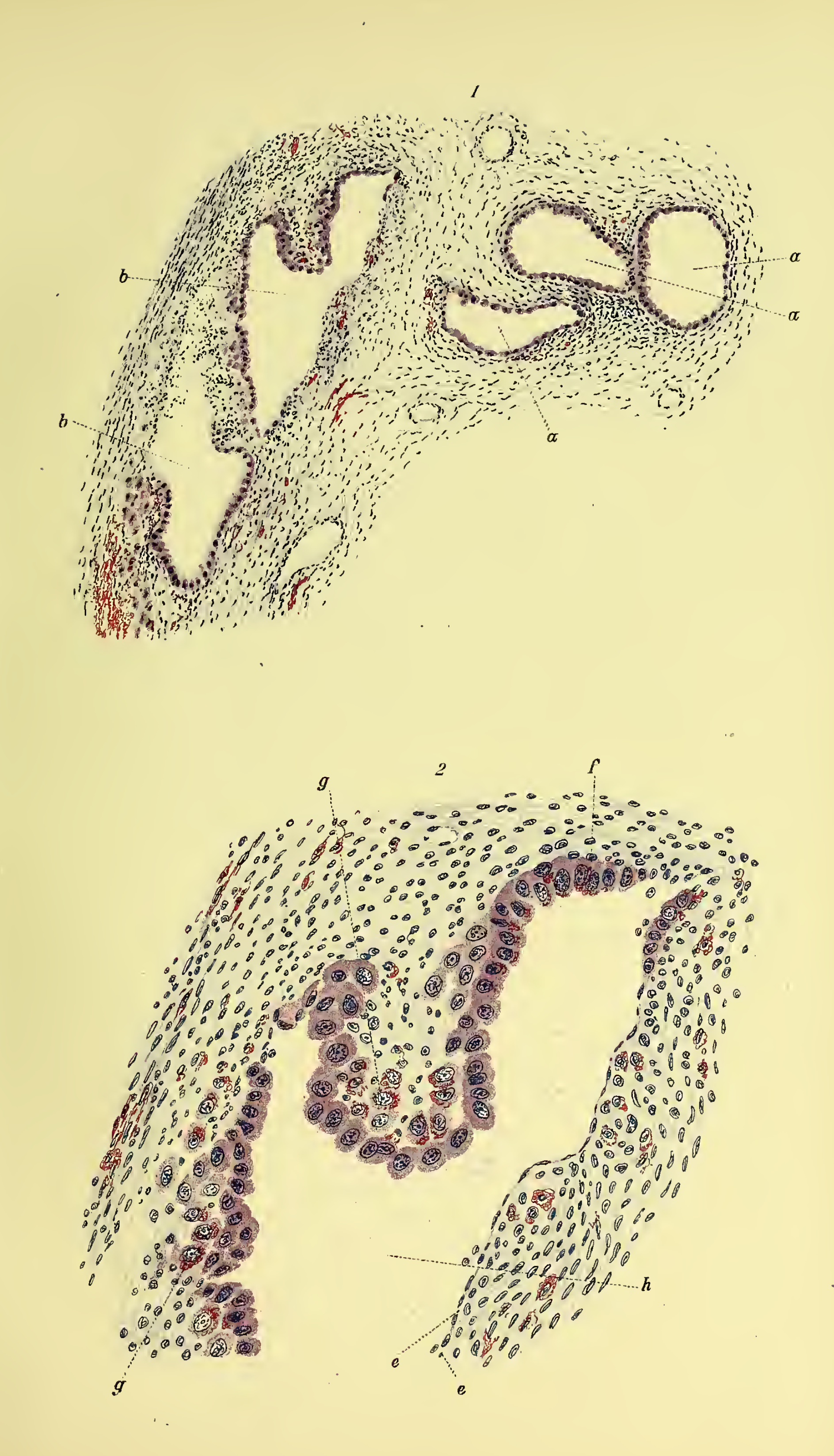
Erklärung der Abbildungen

auf Taf. VIII.

Schnitte durch einen graviden Uterus einer Ratte. Glykogenfärbung nach Best.

Fig. 1. Uteringefäße, an denen die Umwandlung resp. der Ersatz von Endothelzellen durch große runde und polygonale Zellen allmählich erfolgt. Bei den Gefäßen a) ist der Ersatz ein vollständiger, bei b) noch ein unvollständiger.

Fig. 2. Stellt eine Vergrößerung von b) aus Fig. 1 dar.
e) Endothel.
Glykogenträger in der Gefäßwand und an Stellen des Gefäßendothels.
g) Vollständig entwickelte Glykogenträger.
h) Gefäßlumen.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. IX.

Fig. 1. Schnitt durch eine Mäuse-Placenta. Intravitale Osmiumsäure-Injektion vom Herzen. Nachbehandlung in Flemming'scher Lösung. Kernfärbung durch Saffranin. Hämoglobin braun gefärbt.

a) Fötale Kapillaren mit braun gefärbten hämoglobinhaltigen Erythrocyten.

b) Mütterliche Bluträume.

c) Größerer Nabelvenenast, in welchem die Kapillaren a) hineinmünden.

d) Hämoglobinhaltige fötale Erythrocyten, scheinbar ohne Kern.

e) Kernhaltiger fötaler Erythrocyt mit beginnender Hämoglobinbildung im Plasma.

f) Fötaler blasser Erythrocyt in indirekter Kernteilung.

g) Blasser, kernhaltiger fötaler Erythrocyt.

Fig. 2. Fötale kernhaltige Erythrocyten mit Eisenfärbung.

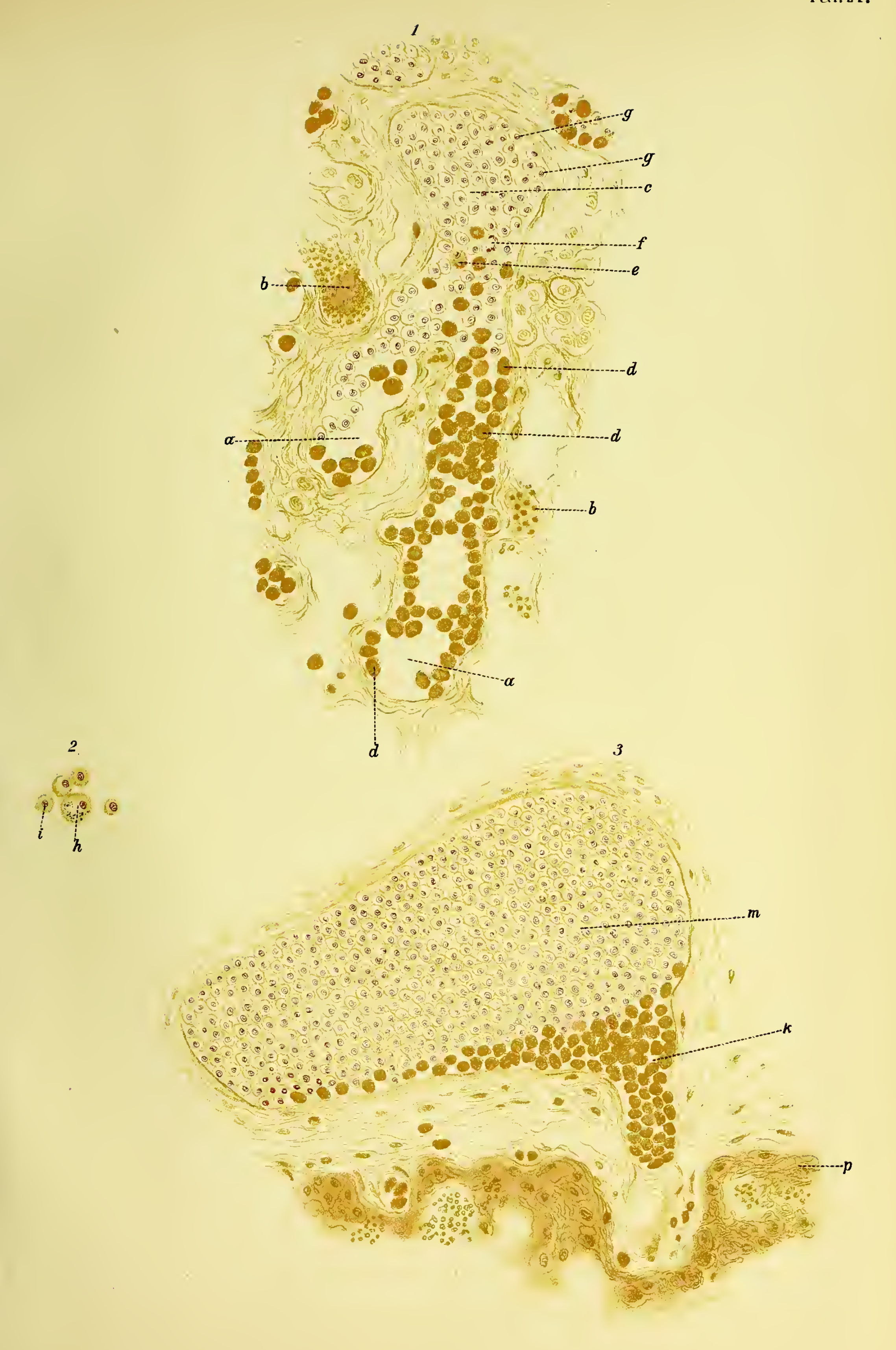
h) Erythrocyten mit unvollständigem hämoglobingefärbtem Plasma, blaue Eisenkörnchen enthaltend.

i) Erythrocyt hämoglobinhaltig.

Fig. 3. Schnitt durch eine Mäuse-Placenta. Fixierung und Färbung wie in Fig. 1.

k) Nabelvenenästchen in den größeren Nabelvenenast m) hineinmündend. Die Mehrzahl der fötalen Erythrocyten blaß ohne Hämoglobin, dagegen die durch k) herbeigeführten Erythrocyten hämoglobinhaltig und sich an der lateralen Wand der Fötal-Vene verbreitend.

p) Kuppe des Placentarlabyrinths.


1
g
g
c
f
e
b
d
a
d
b
a
d
2
i
h
3
m
k
p



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. X.

Fig. 1. Schnitt durch Uteruswand mit Placenta und Embryo einer Ratte nach Injektion von Pelikantinte durch das Herz des Muttertiers.

b) Hämorrhagien an der Grenze zwischen Decidua und Umlagerungszone.

c) Hämorrhagien an der Placentarkuppe.

d) Großes ringförmiges Blutextravasat der Eikammer.

e) Embryo.

p) Placenta.

Fig. 2. Schnitt durch die injicierte Uteruswand einer graviden Ratte, Injektion mit Pelikantinte wie in Fig. 1. Kernfärbung durch Hämatoxylin. Partie aus der Decidua reflexa.

l) Regeneriertes Uterusepithel.

m) Blutkapillaren das Uterusepithel schräg durchsetzend, in Verbindung stehend mit dem ringförmigen Extravasat der Eikammer.

Fig. 3. Schnitt durch die Decidua reflexa einer schwangeren Ratte. Glykogenfärbung nach Best.

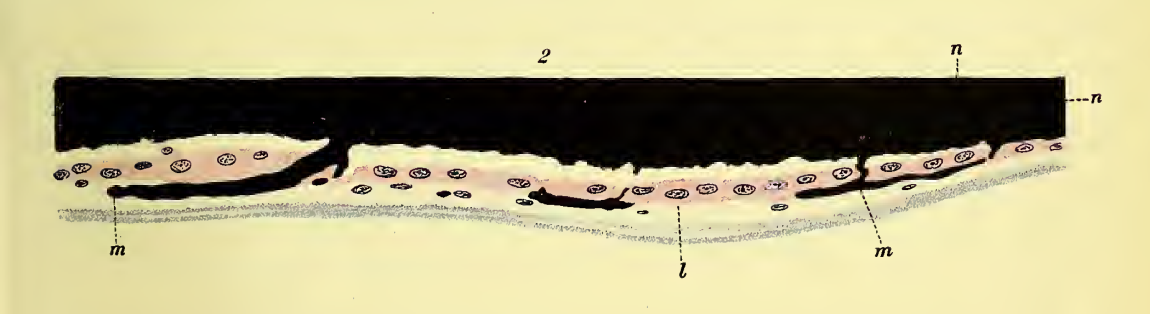
m) Regeneriertes Uterusepithel.

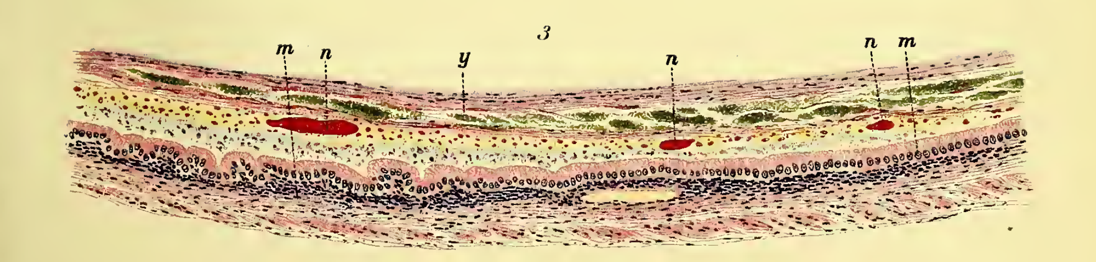
n) Rote Glykogenschollen in dem ringförmigen Extravasat der Eikammer.

y) Amnion.

1

e
d
v
c
b
p
c





Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XI.

Fig. 1. Hilus der Placenta einer Ratte. Vitale Färbung dunkelblau, hellblau Kernfärbung durch Hämatoxylin.

a) Hämorrhagien an der Spitze des Placentarlabyrinths.
b) Fötale Kapillaren in Nabelgefäße übergehend.
c) Viscerale Dotterentodermplatte, vital gefärbte Dotterentodermzellen.
d) Parietale Dotterentodermplatte.
e) Epithel-Einsenkungen der parietalen Dotterentodermplatte, die Nabelgefäße gleichsam mit Epithelscheiden umgebend. Selbstinjektion. Blut durch Eosin rot gefärbt.

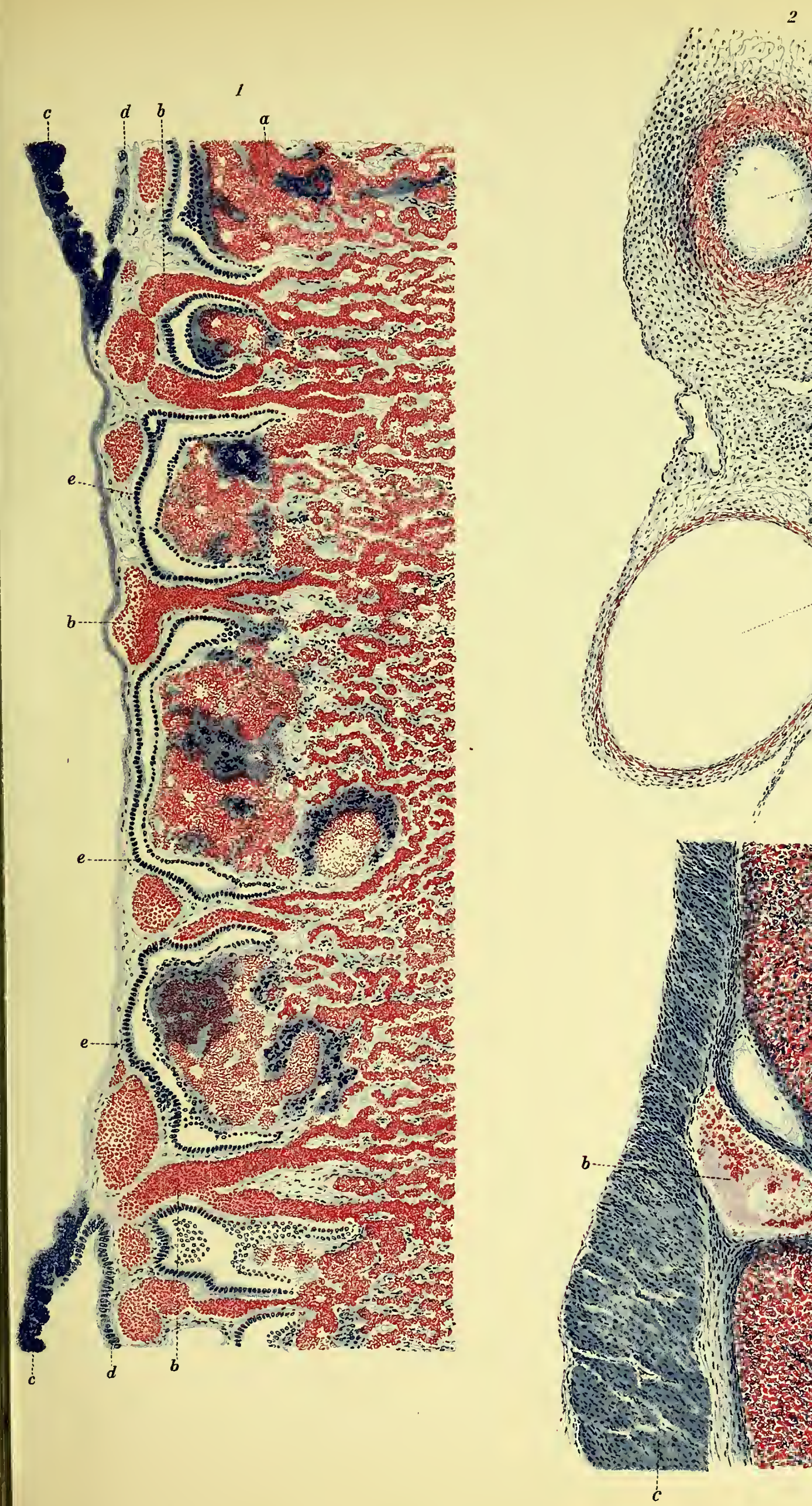
Fig. 2. Schnitt durch die Nabelgefäße. Glykogenfärbung rot nach Best.

a) Arterie.
b) Vene.

} Muskelschicht rotes Glykogen enthaltend.

Fig. 3. Schnitt durch die fötale Leber. Glykogenfärbung nach Best. Kernfärbung mit Hämatoxylin.

a) Glykogenhaltige Leberzellen.
b) Vena cava mit glykogenhaltigem Inhalt.
c) Zwerchfell.


1
c
d
b
a
e
b
e
e
c
d
b
2
a
b
3
b
a
c

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XII.

Fig. 1. Schnitt durch die embryonale Leber. Glykogenfärbung nach Best. Kernfärbung mit Hämatoxylin.
- a) Maegakariocyten.
- b) Glykogenhaltige Leberzellen.
- c) Größerer Pfortaderast reichlich Glykogen enthaltend.

Fig. 2. Schnitt durch das primitive fötale Herz. Glykogenfärbung nach Best. Kernfärbung mit Hämatoxylin.
- d) Blasse, kernhaltige fötale Erythrocyten.
- e) Endothelzellen des Endocards.
- f) Primitives Herzmuskelseptum. Die einzelnen Herzmuskelzellen reichlich Glykogen enthaltend; vereinzelte freie Glykogenkörner subendothelial.

1

c

b

a

2

b

b

a

e

f

f

d



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XIII.

Fig. 1. Schnitt durch die embryonale Lunge. Glykogenfärbung nach Best. Kernfärbung Hämatoxylin.
a) Lungen-Alveolen reichlich Glykogen enthaltend.
b) Bronchialäste mit glykogenhaltigem Epithel.

Fig. 2. Späteres Stadium der embryonalen Lunge. Färbung wie in Fig. 1.
a) Lungen-Alveolen glykogenhaltig.
b) Bronchi mit glykogenhaltigem Epithel.
v) Vena cava mit reichlichem Glykogeninhalt.



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XIV.

Schnitte durch die embryonale Niere. Glykogenfärbung nach Best. Kernfärbung Hämatoxylin.

Fig. 1. a) Papille der embryonalen Niere.
b) Glykogenhaltiges Epithel die Papillen überziehend.
c) Nierenbecken.

Fig. 2. c) Größere Sammelgefäße.
d) Harnkanälchen.
e) Nierenpapillen.
Bei c) und e) glykogenhaltiges Deckepithel.





Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

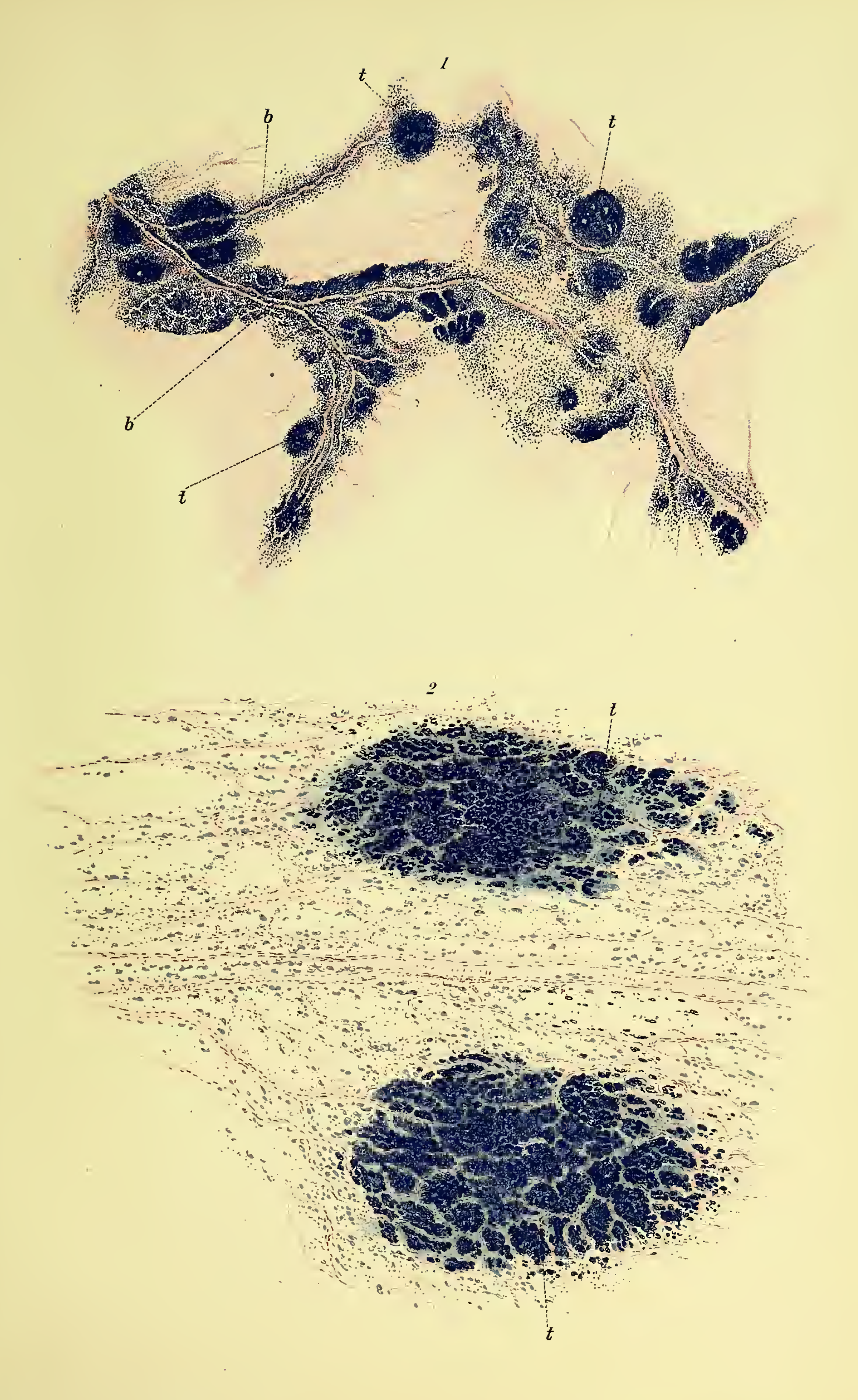
H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XV.

Fig. 1. Omentum einer Ratte vital gefärbt.
b) Omental-Gefäße.
t) Tâches laiteuses.

Fig. 2. Vergrößerte Darstellung der t. tâches laiteuses aus Fig. 1.



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.



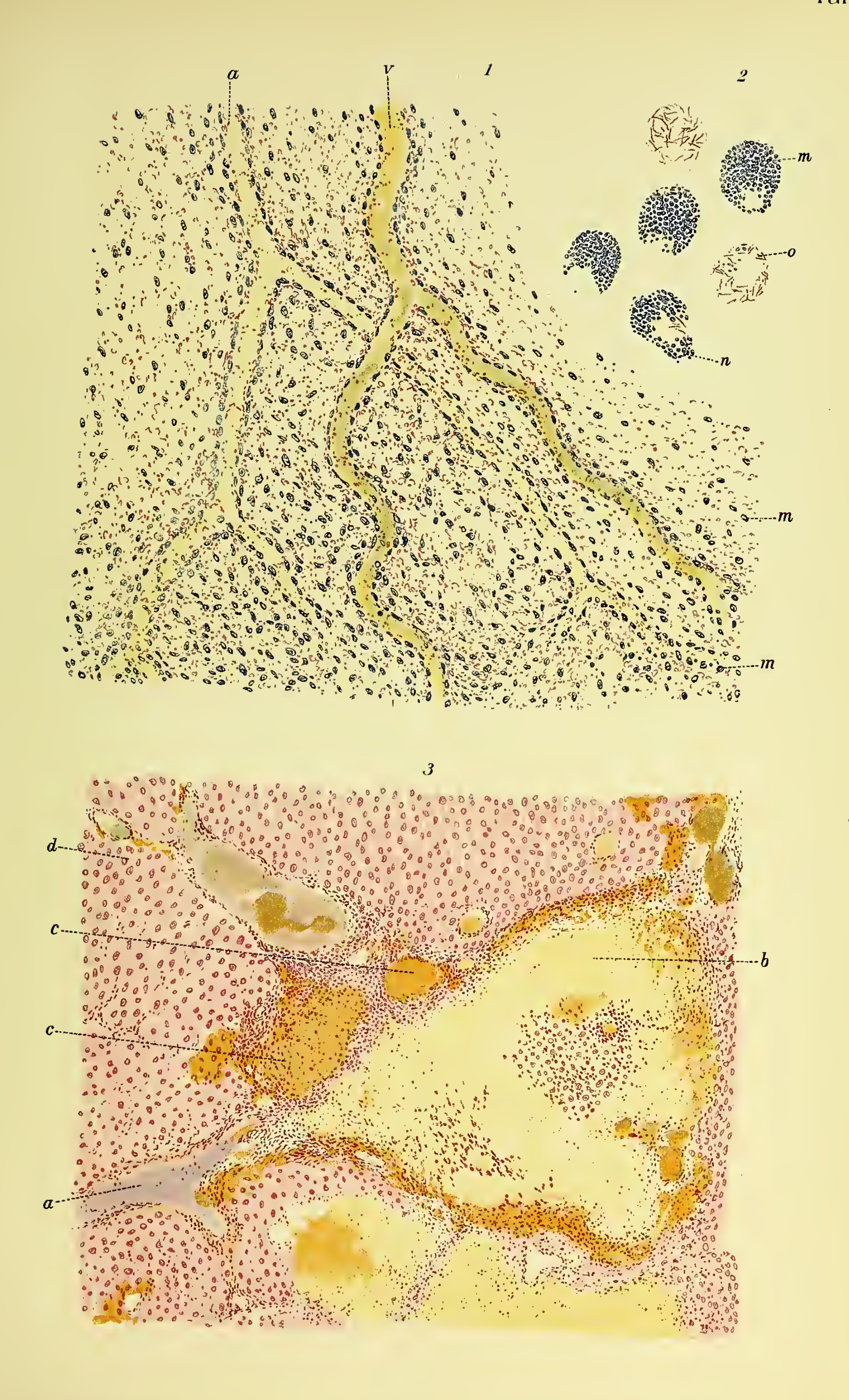
Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XVI.

Fig. 1. Netz einer Ratte vital gefärbt nach intraperitonealer Injektion von Terpentin.
a) Arterie.
m) Vital gefärbte Makrophagen.
v) Vene.

Fig. 2. Makrophagen aus der freien Bauchhöhle einer mit Bacillen der Hühnertuberkulose intraperitoneal injicierten Maus.
m) Vital gefärbte Makrophagen mit gut entwickelter Granula-Struktur.
n) Makrophagen vital gefärbt mit einzelnen rot gefärbten Tuberkelbacillen.
o) Makrophagen mit rot gefärbten Tuberkelbacillen, nur vereinzelte vital blau gefärbte Granula enthaltend.
p) Makrophage ausschließlich rot gefärbte Bacillen enthaltend. Vitale Färbung der Granula gänzlich geschwunden.

Fig. 3. Schnitt durch die Leber nach Injektion von Icterogen. Kernfärbung mit Carmin rot; Gelbfärbung vital durch ausgetretene Galle.
a) Weißer Thrombus in größerem Pfortaderast.
b) Keilförmiger Infarkt der Leberrinde.
c) Lymphcysternen mit gelb gefärbten, galligen Massen gefüllt.
d) Normale Leberzellen.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XVII.

Schnitte durch Leber und Milz nach intraperitonealer Carmin-Injektion. Kernfärbung rot mit Alaun-Carmin.

Fig. 1. Leberschnitt.

a) Glisson'sche Kapsel mit Carminstaub.

b) Große subcapsuläre und interalveoläre Ansammlungen von Carminmassen in zum Teil untergegangenen Makrophagen.

c) Pfortaderäste.

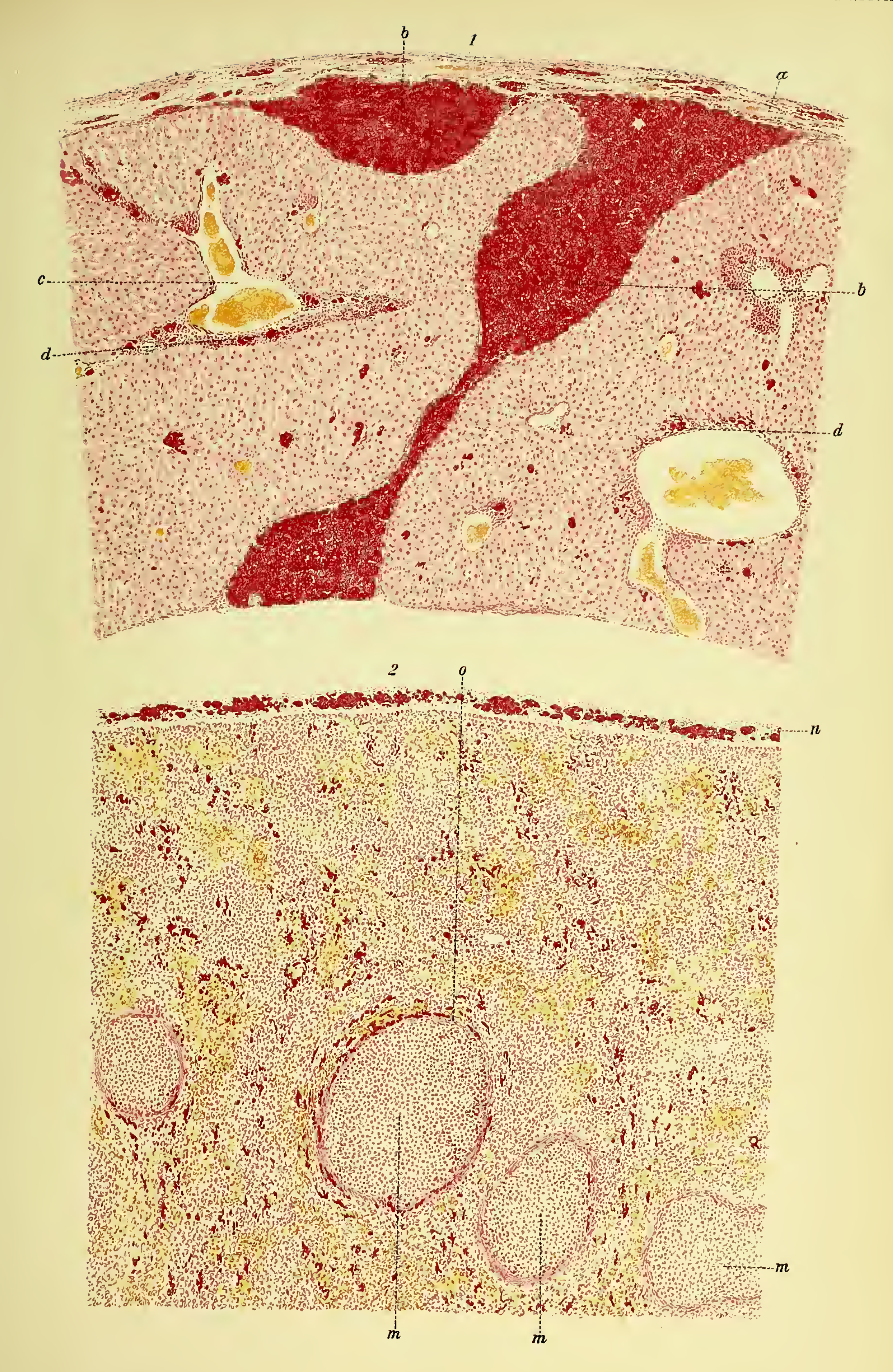
d) Ansammlung von carminhaltigen Makrophagen in perivaskulären Lymphräumen.

Fig. 2. Schnitt durch die Milz.

m) Malpighische Körperchen.

n) Milzkapsel mit Carminstaub.

o) Ansammlung von Carmin in perilymphatischen Räumen des Malpighischen Körperchens.



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XVIII.

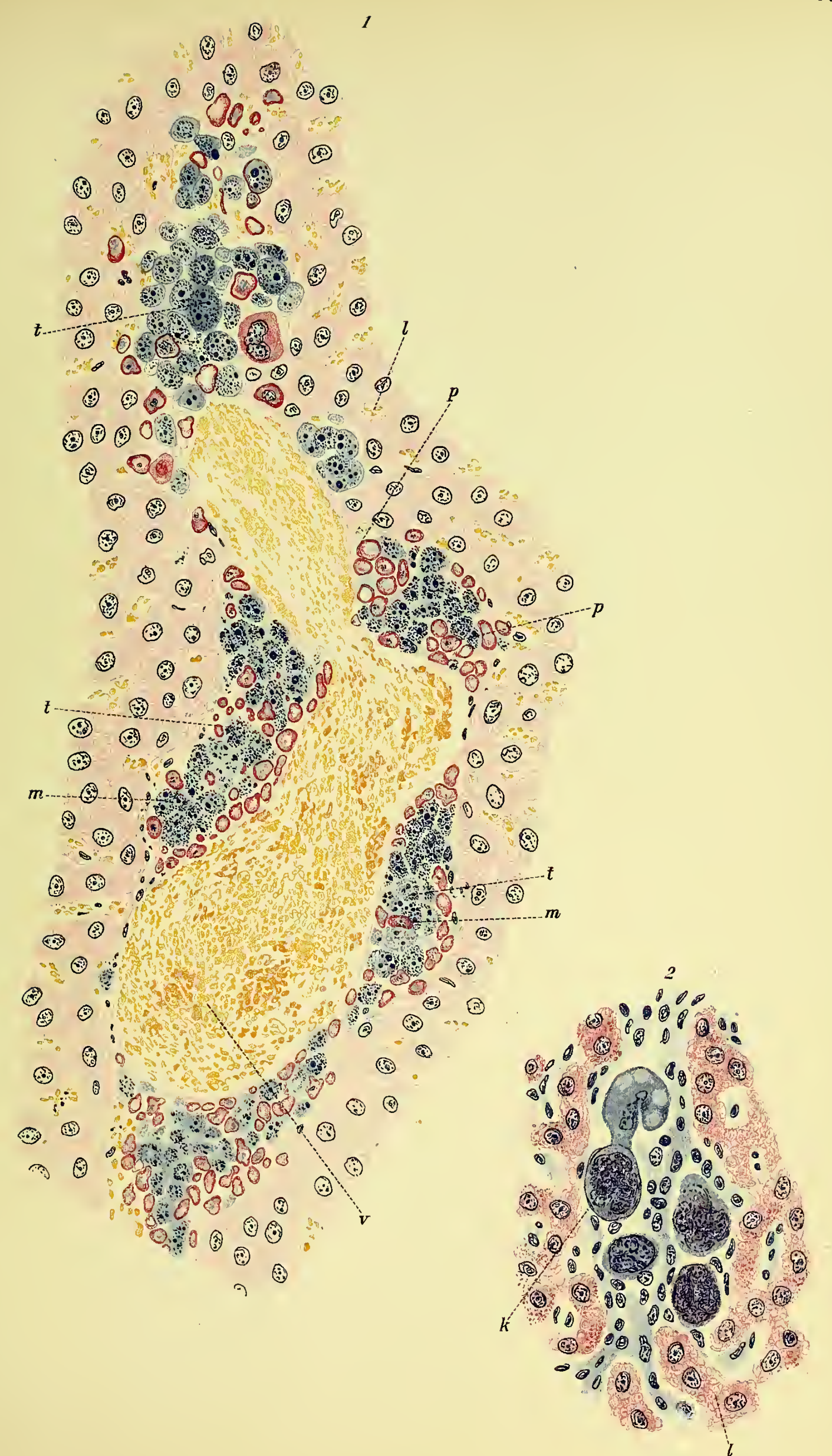
Fig. 1. Vital gefärbte Tuberkel in der Leber nach intraperitonealer Injektion von Hühnertuberkel-Bacillen. Tuberkel in den perivaskulären Lymphräumen der Pfortaderäste.

l) Leberzellen.
m) Vital gefärbte, bacillenhaltige Makrophagen.
p) Plasmazellen.
t) Tuberkel.
v) Pfortaderast.

Nach vorausgegangener Vitalfärbung mit Pyrronin nach Pappenheim nachgefärbt.

Fig. 2. Leber der Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Rindertuberkulose.

k) Maegakariocyten.
l) Leberzellen.



H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen. Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

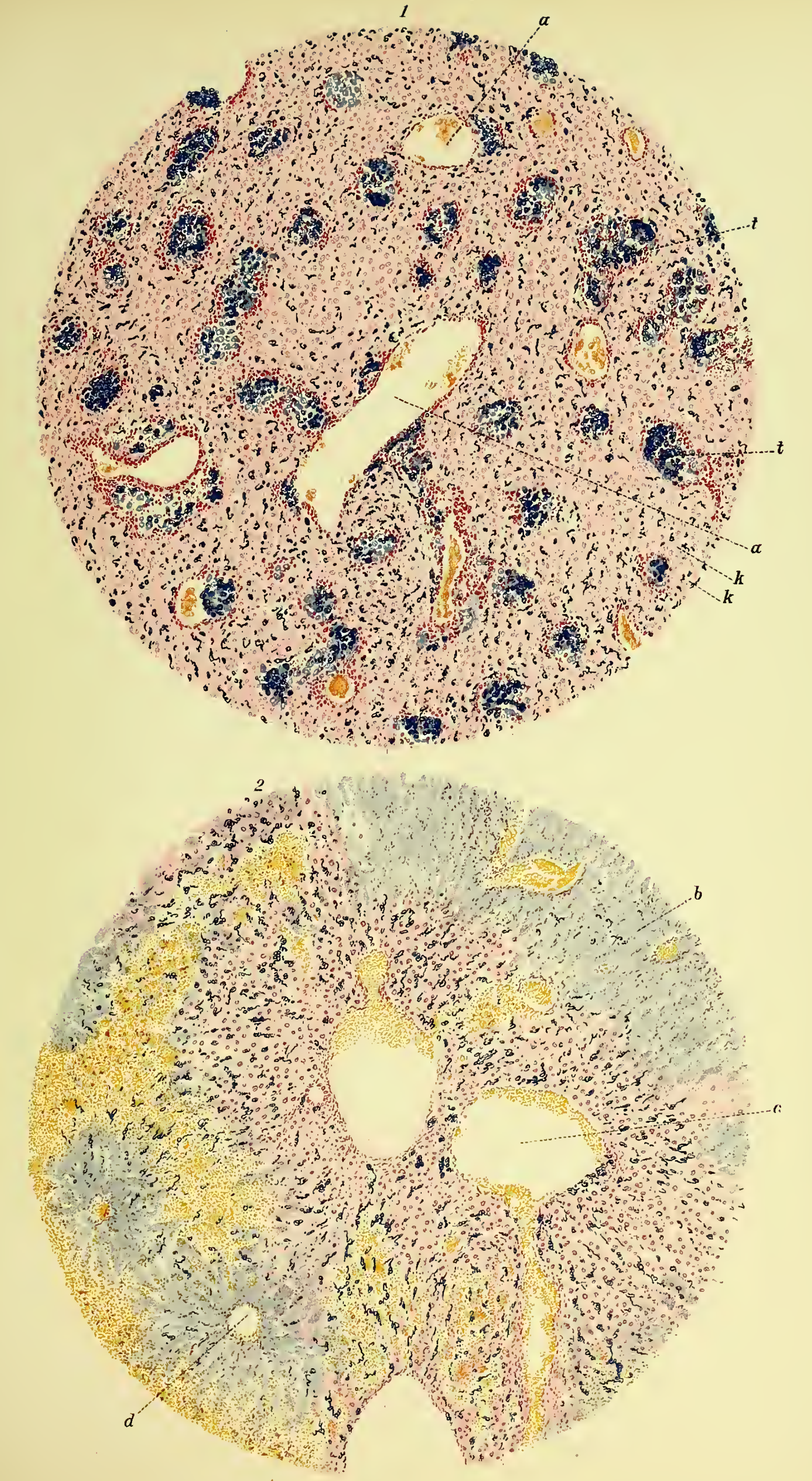


Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XIX.

Fig. 1. Leber einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Hühnertuberkulose.
a) Pfortaderäste.
k) Kupffer'sche Zellen, vital gefärbt.
t) Tuberkel vital gefärbt aus Makrophagen bestehend.

Fig. 2. Leber einer Maus nach Cumarin-Vergiftung.
b) Ausgedehnte Nekrose der Leberbalken.
c) Pfortaderast.
d) Zentralvene.



H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XX.

Fig. 1. Leber einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Hühnertuberkulose, Fettfärbung mit Sudan. Kernfärbung durch Hämatoxylin.

b) Pfortaderäste.

t) Tuberkel mit fetthaltigen Makrophagen in den perivaskulären Räumen der Pfortaderäste.

Fig. 2. Lunge einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Rindertuberkulose.

b) Bronchusästchen mit glykogenhaltigem Bronchial-Epithel.

c) Intraalveoläre, bacillenhaltige Käseherde.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

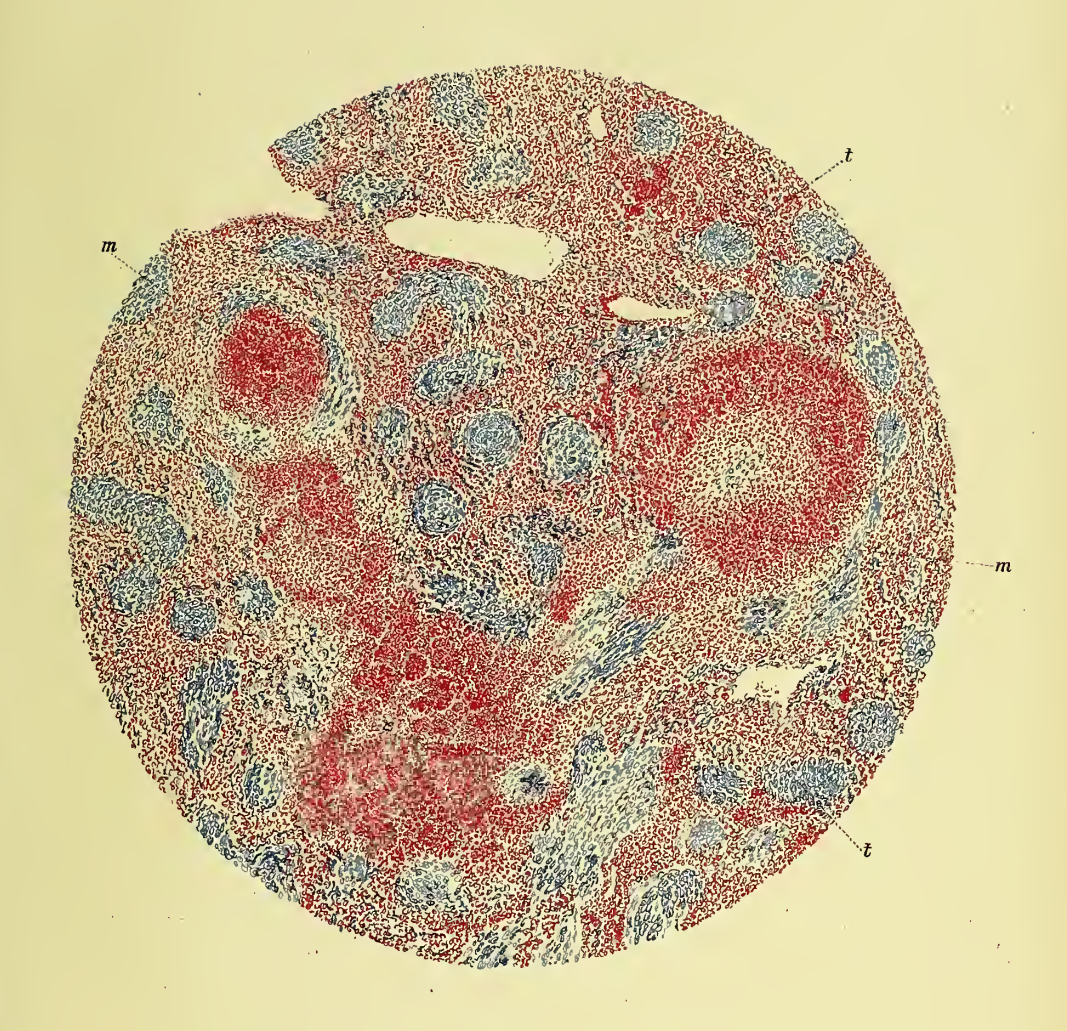
Erklärung der Abbildung

auf Taf. XXI.

Milz einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Hühnertuberkulose. Vitale Färbung.

t) Makrophagenhaltige vital gefärbte Tuberkel, zum Teil kranzförmig um

m) die Malpighischen Körperchen angeordnet.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

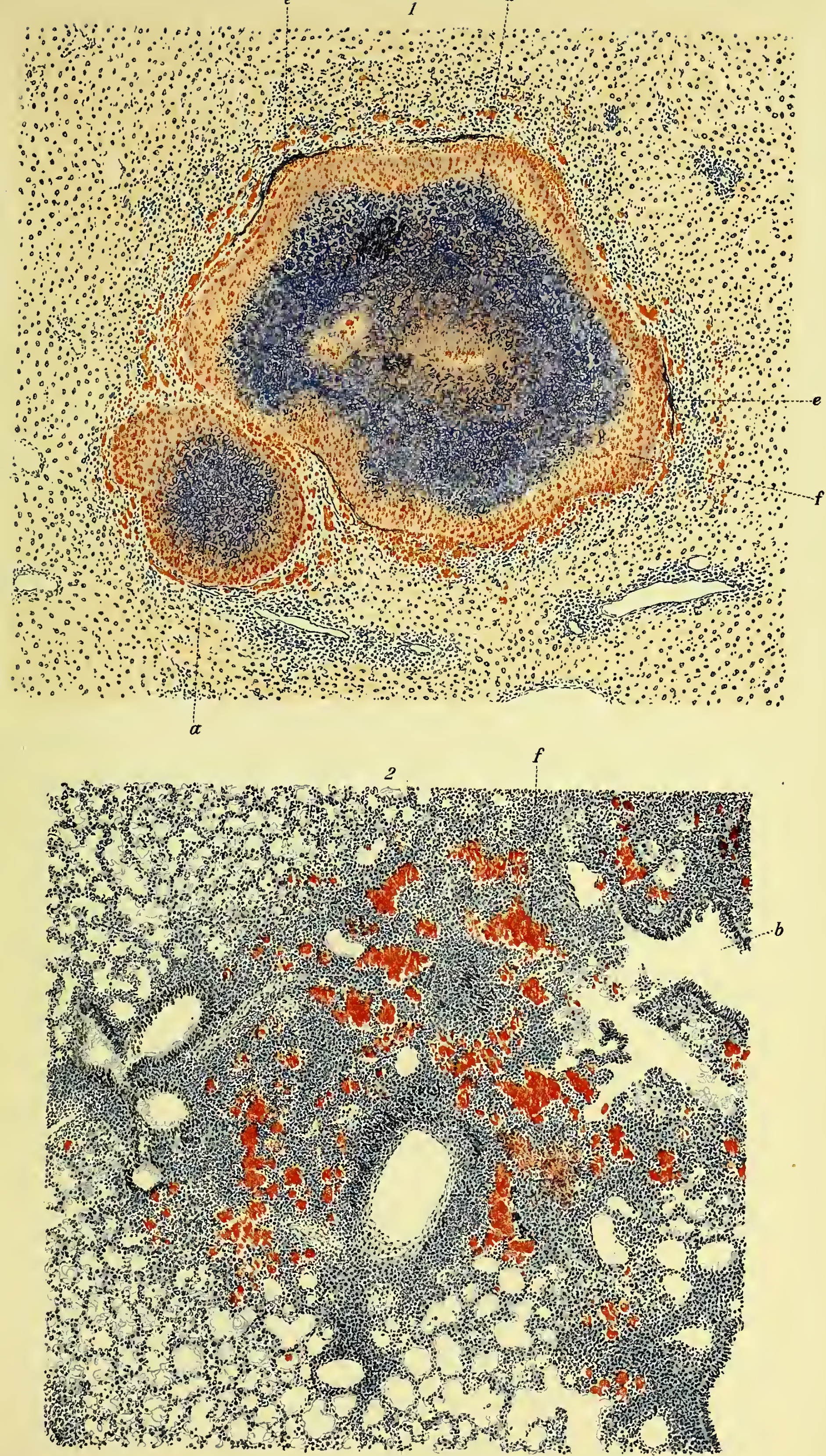
H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXII.

Fig. 1. Leber einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Rindertuberkulose. Fettfärbung durch Sudan, Kernfärbung durch Hämatoxylin. Elastinfärbung nach Weigert.
a) Pfortaderäste durch tuberkulöse, fetthaltige Thromben angefüllt.
e) Reste des elastischen Mantels des Pfortaderastes.
l) Leberzellen.

Fig. 2. Schnitt durch die Lunge einer Maus nach intraperitonealer Injektion von Bacillen der Rindertuberkulose.
b) Bronchus.
f) Ausgedehnte fetthaltige tuberkulöse Infiltrate.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

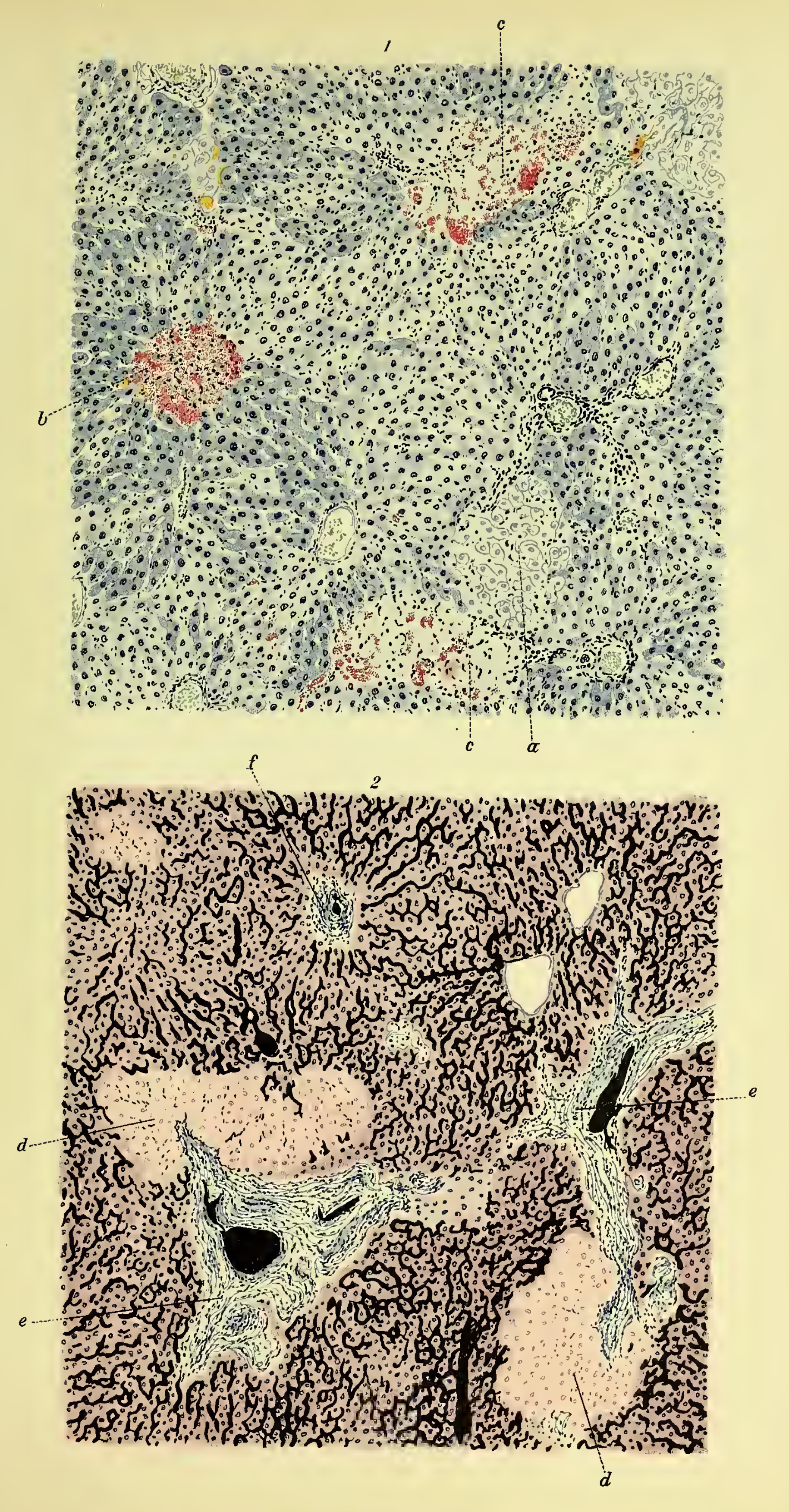
H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXIII.

Fig. 1. Schnitt durch die Leber einer Maus nach Icterogen-Vergiftung. Fettfärbung durch Sudan. Kernfärbung mit Hämatoxylin.
a) Beginnender Nekroseherd, abgeblaßte Leberzellen noch kernhaltig.
b) Ansammlung von fetthaltigen Makrophagen.
c) Beginn der Organisation der Nekrosen durch Makrophagen.

Fig. 2. Schnitt durch eine Mäuseleber nach Icterogen-Vergiftung. Gefäßinjektion vom Herzen aus mit Pelikantinte.
d) Nekrosenherde zum Teil gefäßlos, zum Teil Gefäßrestchen enthaltend.
e) Interalveoläre pariportale Bindegewebs-Wucherung.
f) Rundzelleninfiltrate um die Zentralvene. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

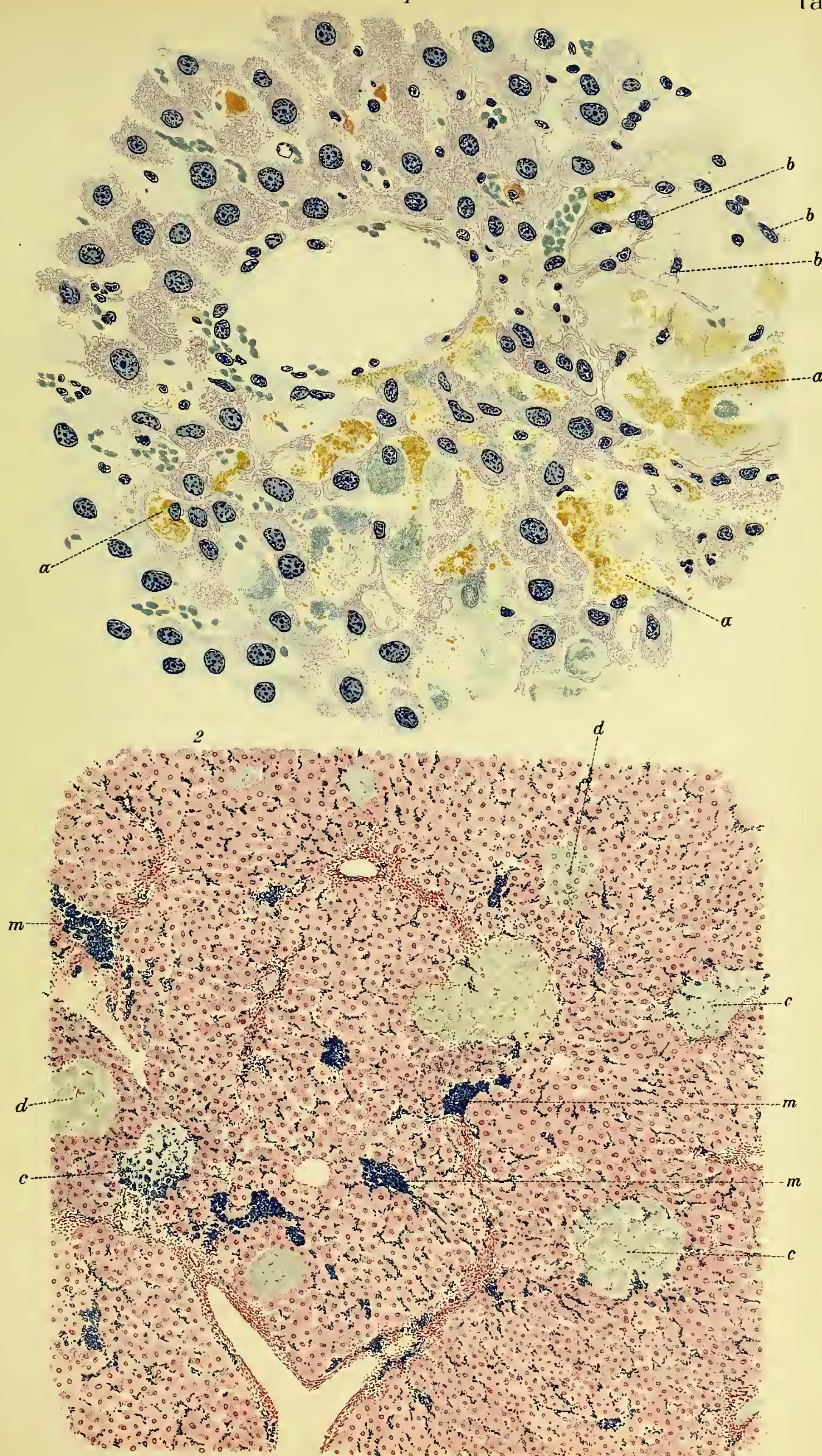

1
c
b
c
a
2
f
d
e
e
d

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXIV.

Fig. 1. Schnitt durch eine Mäuseleber nach Icterogen-Vergiftung. Sudanfärbung auf Fett, Kernfärbung Hämatoxylin.
   a) In der Nekrobiose begriffene Leberzellen mit fetthaltigem Protoplasma.
   b) Beginn der Organisation des Nekroseherdes durch Fibroblasten.

Fig. 2. Schnitt durch eine Mäuseleber nach Icterogen-Vergiftung, vitale Färbung, Kernfärbung durch Carmin.
   c) Nekroseherde mit beginnender Einwanderung von vital gefärbten Makrophagen.
   d) Nekroseherde.
   m) Vital gefärbte Makrophagen-Häufchen.



H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen
Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

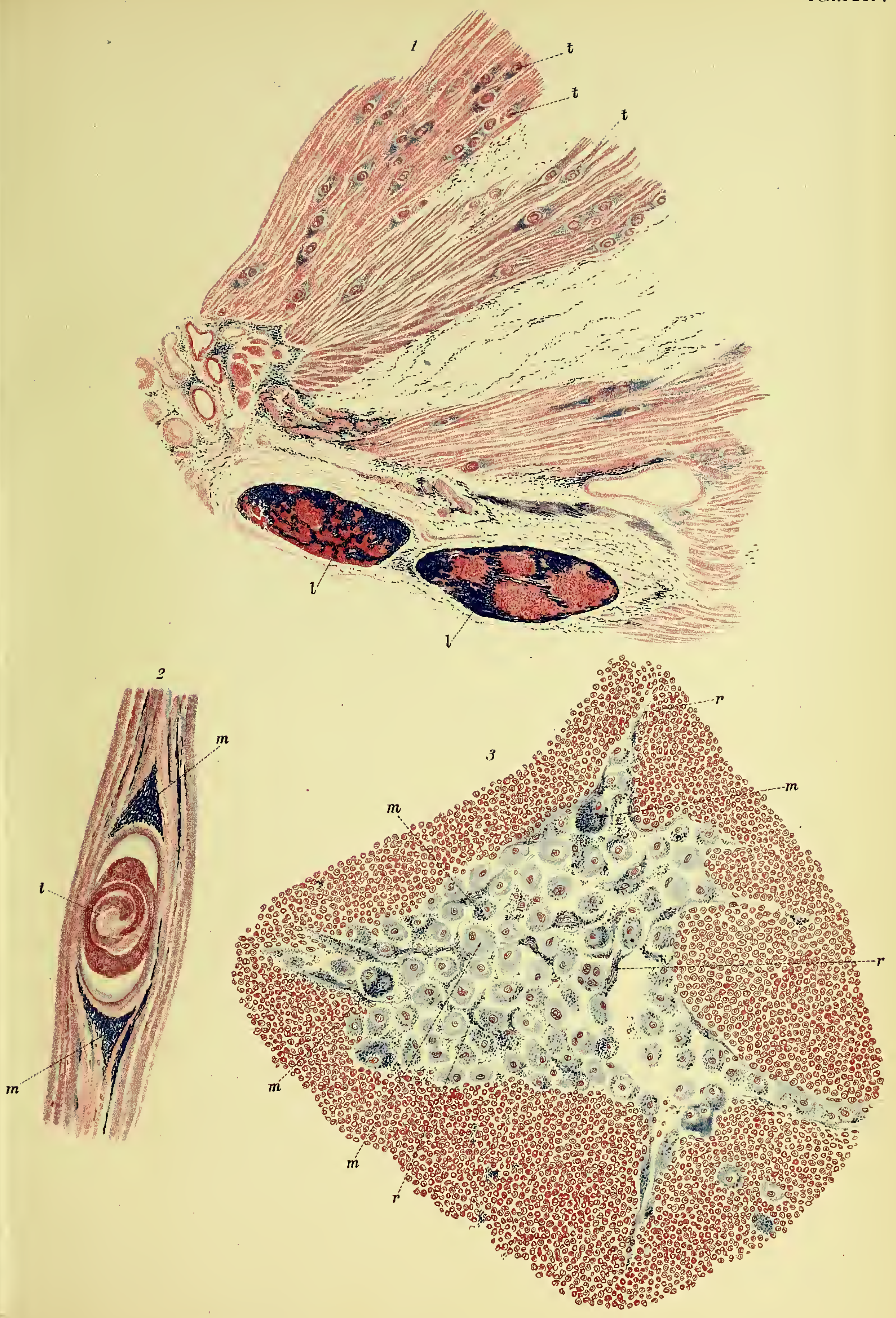
Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXV.

Fig. 1. Schnitt durch einen trichinenhaltigen Muskel einer Ratte.
- l) Lymphdrüsen mit vital gefärbten Makrophagen stark angefüllt.
- t) Trichinenkapsel mit vital gefärbten Polzellen.

Fig. 2. Starke Vergrößerung einer Trichinenkapsel aus Fig. 1.
- m) Vital gefärbte Polzellen.
- t) Trichine.

Fig. 3. Lymphsinus in einer Lymphdrüse, vital gefärbt.
- m) Makrophagen in den verschiedensten Stadien der „Reifung“ zum Teil diffus blau gefärbt, zum Teil deutlich vital gefärbte Granula enthaltend.
- r) Vital gefärbte granulierte Retikulumzellen. Kernfärbung durch Alaun-Carmin.


1
t
t
t
l
l
2
m
l
m
3
r
m
m
r
m
m
r

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXVI.

Fig. 1. Schnitt durch eine embryonale Milz. Färbung nach Pappenheim mit Pyronin.

a) Rot gefärbte intravaskuläre Plasmakügelchen mannigfachster Größe.

p) Plasmazellen.

Fig. 2. Plasmazellen bei starker Vergrößerung aus der embryonalen Milz von Fig. 1, nach Pappenheim mit Pyronin gefärbt. Die Zellen zeigen die Abstoßung der rot gefärbten Kügelchen in den verschiedensten Phasen bis zur vollen Abstoßung aus der Zelle.

a) wo das Kügelchen frei neben der Zelle gelegen ist;

b) hängt das Kügelchen nur durch einen feinen Stiel mit der Plasmazelle zusammen.

Fig. 3. Schnitt durch eine Mäuseleber einen Parasiten enthaltend.

b) Bindegewebige Kapsel des Parasiten von vital gefärbten Makrophagen durchsetzt.

l) Leberzellen.

m) Vital gefärbte Makrophagen.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXVII.

Fig. 1. Schnitt durch eine embryonale Leber, nach Pappenheim mit Pyronin gefärbt.

p) Pfortaderast.

In den perivaskulären Lymphräumen

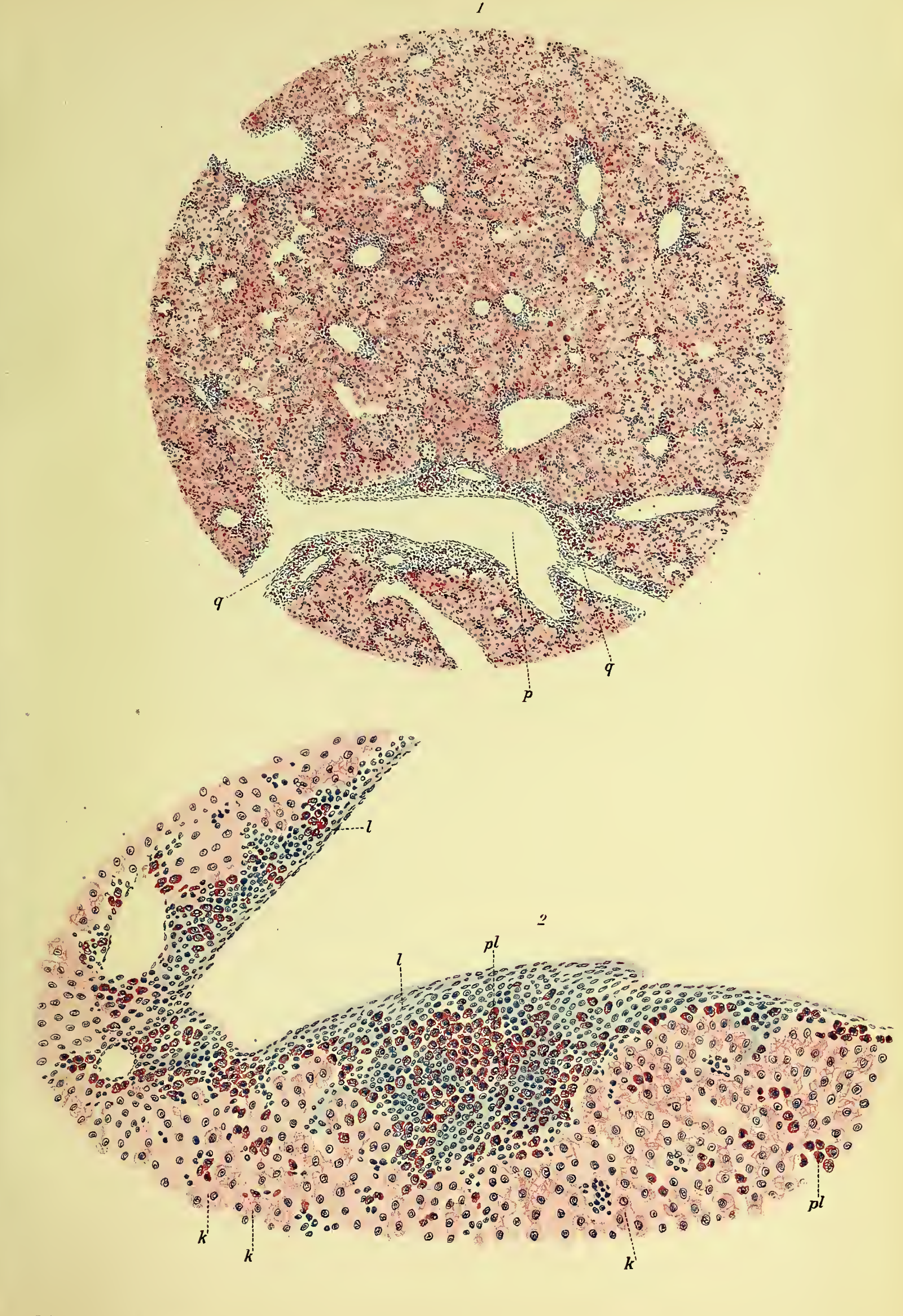
q) zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen.

Fig. 2. Starke Vergrößerung eines Abschnittes von p) in Fig. 1. Färbung nach Pappenheim.

pl) Plasmazellen zum Teil frei, zum Teil in perivaskulären Lymphräumen.

k) Leberzellen.

l) Lymphocyten.



Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen



Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXVIII.

Fig. 1. Entzündungsherd durch terpentingetränktes Hollundermark hervorgerufen.

a) Leukocytenwall.

b) Hollundermarkstückchen.

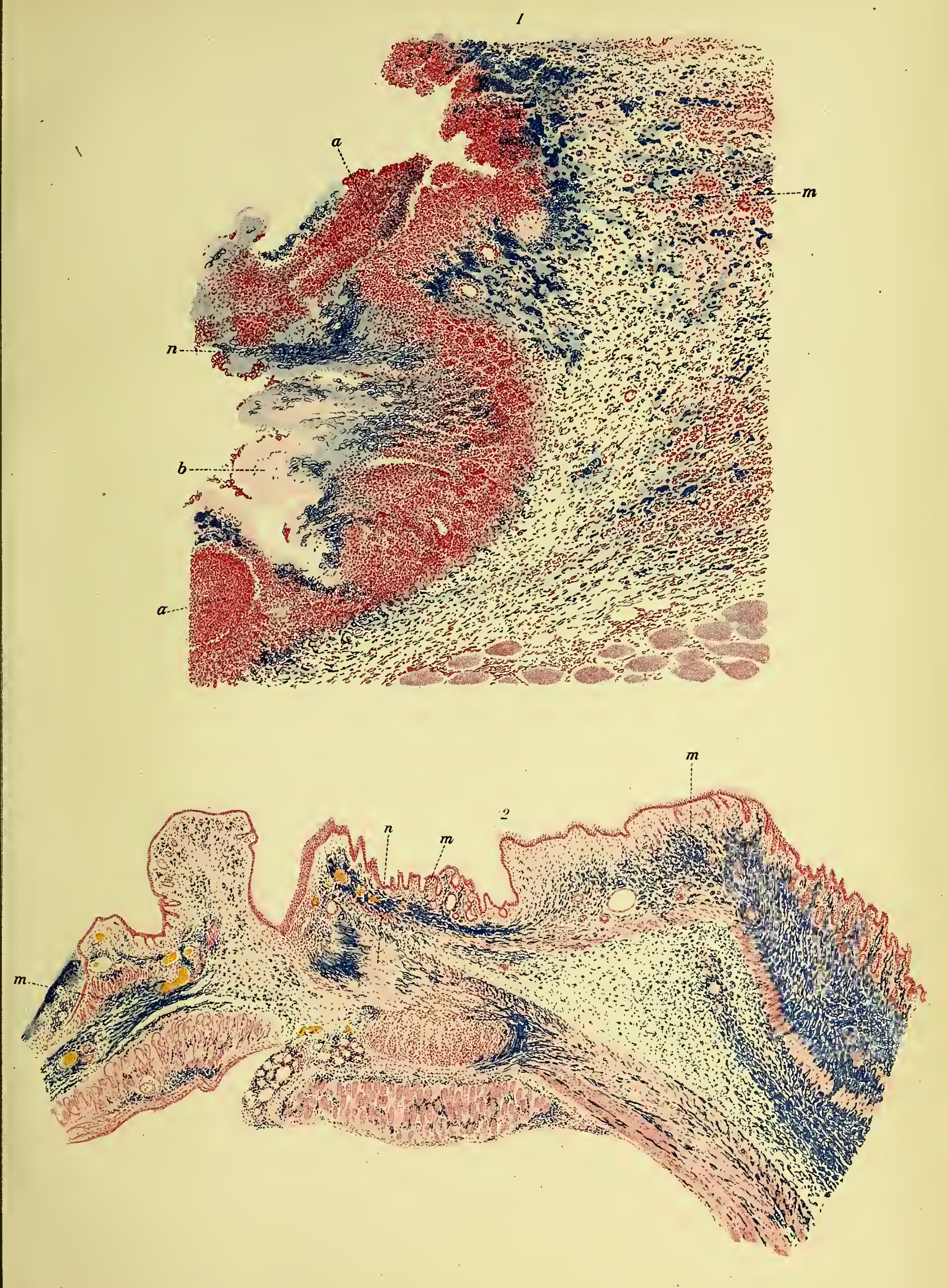
m) Randzone von vitalen Makrophagen, an der Eintrittsstelle in die Entzündungszone, zum Teil verfallen.

n) Trümmer untergegangener vital gefärbter Makrophagen.

Fig. 2. Geheilte Schnittwunde der Haut einer Ratte, vitale Färbung, Kernfärbung mit Carmin.

m) Makrophagen.

n) Narbe.



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXIX.

Schnitte durch subkutane Carcinome einer Maus.

Fig. 1. c) Carcinom.

m) Makrophagen in der Haut, in der Geschwulstkapsel und zum Teil im Carcinomstroma.

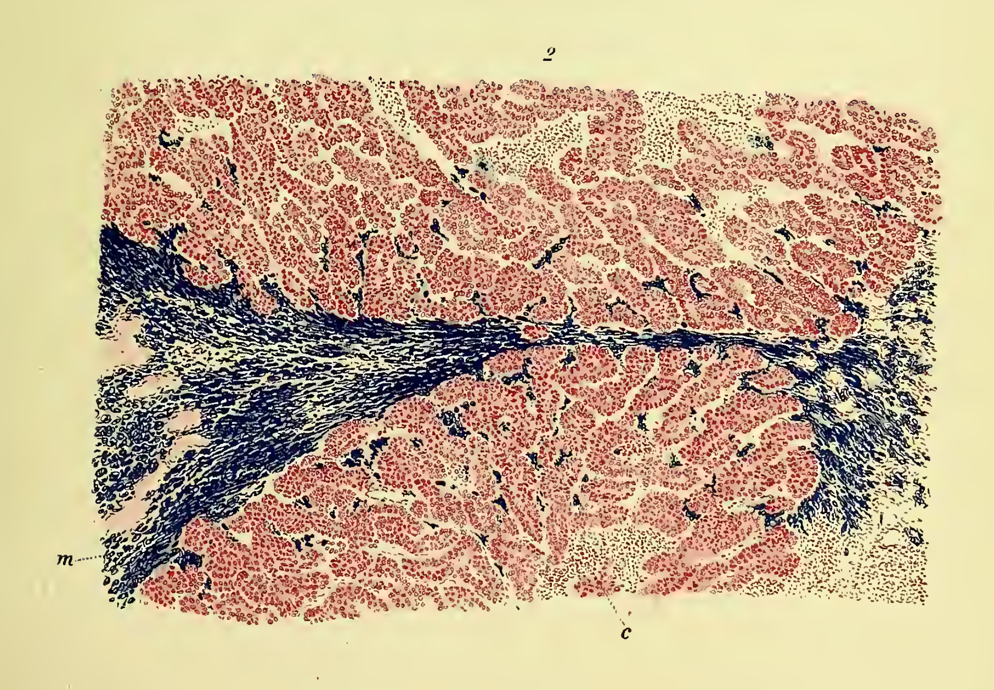
Fig 2. Interalveoläres, bindegewebiges Septum eines subkutanen Mäuse-Carcinoms, vitale Färbung, Kernfärbung durch Carmin.

c) Carcinomen-Knoten.

m) Makrophagen im bindegewebigen Septum und dem feinen Stroma der Carcinom-Alveolen.

1

2



Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München.

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

Erklärung der Abbildungen

auf Taf. XXX.

Fig. 1. Schnitt durch das perirenale Fettgewebe einer Sarkom-Ratte. Glykogenfärbung nach Best.

a) Nebenniere.

f) Glykogenhaltiges Fettgewebe.

n) Niere.

Fig. 2. Glykogenhaltige Fettzellen.

1

a

f

n

2

Goldmann, Neue Untersuchungen

Reichhold & Lang, Lith. Kunstanstalt, G.m.b.H. München

H. Laupp'sche Buchhandlung in Tübingen.

